

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik II - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Der Effekt des Piromelatonins Neu-P11 auf die gastrointestinalen  
Symptome bei Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem  
Reizdarmsyndrom (RDS-D)**

Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie der Phase II

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians Universität München

vorgelegt von  
Philipp Hermann Veicht  
aus Tegernsee  
2017

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Storr,

Mitberichterstatter: PD Dr. Michael S. Kasperek

Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn

Prof. Dr. med. Alexander Baethmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Mai. 2017

Meinen Eltern Hermann und Yela in Liebe und Dankbarkeit



## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis. ....</b>	<b>12</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Das Reizdarmsyndrom .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 Definition.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Epidemiologie und volkswirtschaftliche Aspekte.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4 Pathophysiologie .....</b>	<b>19</b>
1.4.1 Motilität des Darms.....	20
1.4.2 Erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut .....	22
1.4.3 Veränderte viszerale Schmerzwahrnehmung .....	22
1.4.4 Gehirn-Darm Achse, Brain-Gut Axis .....	24
1.4.5 Mikrobiom des Darm .....	26
1.4.6 Immunologische Komponente .....	28
1.4.7 Post-infektiöses Reizdarmsyndrom (RDS-PI).....	29
1.4.8 Genetik.....	30
1.4.9 Ernährung.....	31
1.4.10 Psychische und soziale Faktoren.....	33
<b>1.5 Klinik und Symptomatik .....</b>	<b>35</b>
<b>1.6 Die Diagnosestellung des Reizdarmsyndroms.....</b>	<b>36</b>
<b>1.7 Therapie des Reizdarmsyndroms.....</b>	<b>42</b>
1.7.1 Pharmakologische Therapiemöglichkeiten nach Symptomen .....	43
1.7.1.1 Diarrhoe und abdomineller Schmerz .....	43
1.7.1.2 Verstopfung/Obstipation und Blähungen .....	47
1.7.2 Nicht-pharmakologische, alternative Therapien.....	52
<b>2 Grundlage für diese Studie.....</b>	<b>57</b>
<b>2.1 Melatonin beim Reizdarmsyndrom .....</b>	<b>59</b>
2.1.1 Melatonin im Magen-Darm Trakt und seine Funktionen.....	60
2.1.2 Motilität .....	61

2.1.3 Sensibilität.....	62
<b>2.2 Neu-P11, ein Melatonin-Rezeptor-Agonist .....</b>	<b>63</b>
<b>3 Methoden und Datengewinnung .....</b>	<b>65</b>
3.1 Studienziel .....	65
3.2 Studienhypothesen.....	65
3.3 Studienaufbau .....	65
3.4 Randomisierung und Verblindung .....	66
3.5 Studienablauf .....	67
3.6 Patientenpopulation .....	69
3.7 Die Intervention.....	71
3.7.1 Das Studienmedikament Neu-P11 .....	71
3.7.2 Intervention .....	73
3.8 Fragebögen .....	73
3.8.1 Studienfrage/Adequate Relief Question .....	73
3.8.2 IBS Symptom Visual Analog Scale/ IBS-VAS-Skala .....	73
3.8.3 Birmingham IBS Symptom Score (Questionnaire)/IBSSS .....	74
3.8.4 Bristol Stuhlformen Skala/BSFS.....	74
3.8.5 Pittsburg Sleep Questionnaire Index/PSQI.....	74
3.8.6 IBS Quality of Life Questionnaire/IBS-QoL .....	74
3.9 Endpunkte der Studie.....	75
3.9.1 Primärer Endpunkt, die Studienfrage.....	75
3.9.2 Sekundäre Endpunkte .....	75
3.10 Sicherheit der Patienten.....	76
3.10.1 Unerwünschte Wirkungen, Adverse Event AE und Serious Adverse Event ....	76
3.10.2 Entblindung und Vorgehen bei einem Serious Adverse Event.....	77
3.11 Statistische Basis zur Berechnung der Daten .....	78
3.11.1 Per Protocol Gruppe (PP) .....	79
3.11.2 Intention to Treat Gruppe (ITT).....	79
3.11.3 Methode des Last Observation Carried Forward (LOCF).....	79
3.11.4 Demographische Datenanalyse.....	80
3.11.5 Auswertung des primären Endpunktes der Studienfrage .....	80
3.11.6 Auswertung der sekundären Endpunkte.....	80

3.11.7 Statistik der Sicherheitsendpunkte .....	81
<b>3.12 Ethikkommission und Registrierung .....</b>	<b>81</b>
<b>3.13 Monitoring und Ethik .....</b>	<b>82</b>
<b>3.14 Kostenträger und Versicherung .....</b>	<b>82</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>83</b>
4.1 Erklärung .....	83
4.2 Patientenpopulationen zur statistischen Berechnung.....	83
4.3 Zusammensetzung der Interventionsgruppen (alle randomisierten Patienten).....	84
4.3.1 Demographische und deskriptive Daten der Verum-Gruppe.....	84
4.3.2 Demographische und deskriptive Daten der Placebo-Gruppe.....	86
4.4 Auswertung des primären Endpunkts.....	86
4.4.1 Primärer Endpunkt der PP Gruppe.....	86
4.4.2 Primärer Endpunkt der ITT Gruppe .....	90
4.5 Auswertung der sekundären Endpunkte .....	92
4.5.1 IBS-VAS, deskriptive Daten und ANCOVA .....	92
4.5.2 Birmingham IBSSS, deskriptiv und ANCOVA .....	95
4.5.3 Bristol Stuhlformen Skala, deskriptiv und ANCOVA .....	96
4.6 Auswertung der Dosiserhöhung .....	99
4.7 Auszählung der Drug Accountability List, Patienten-Compliance .....	100
4.8 Auswertung der Sicherheitsendpunkte und Gründe für Drop-Out .....	100
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>102</b>
5.1 Allgemeine Diskussion .....	102
5.1.1 Pathologie des Reizdarmsyndroms, eine kritische Beleuchtung.....	103
5.1.1.1 Darmmotilität.....	103
5.1.1.2 Hypersensibilität .....	108
5.1.2 Die Diagnosestellung, eine Herausforderung?.....	110
5.1.2.1 Rom III Kriterien .....	110
5.1.2.2 Die wechselhafte Symptomatik.....	112
5.2 Spezielle Diskussion .....	114
5.2.1 Studienaufbau .....	114
5.2.2 Studiendauer .....	116

5.2.3 Die Fallzahl pro Intervention .....	121
5.2.4 Unterschiede in den Interventionsgruppen .....	123
5.2.4.1 Geschlechterverteilung .....	123
5.2.4.2 Alter der Patienten/-innen und Generalisierbarkeit .....	125
5.2.4.3 LOCF Methode .....	129
5.2.5 Ergebnisse .....	130
5.2.5.1 Primärer Endpunkt, die Studienfrage.....	130
5.2.5.2 Sekundäre Endpunkte .....	133
5.2.5.2.1 IBS-VAS Score .....	133
5.2.5.2.2 Birmingham IBS Symptom Scale.....	133
5.2.5.2.3 Bristol Stuhlformen Skala (BSFS) .....	134
5.2.5.2.4 Der Vergleich zu anderen Studien mit Melatonin .....	135
5.2.6 Das Medikament .....	138
5.2.6.1 Die Nebenwirkungen und Adverse Events (AEs) .....	138
5.2.6.2 Pharmakologie von Melatonin und Neu-P11 .....	139
5.2.7 Ausblick für die Anwendung von Neu-P11 .....	143
<b>6 Fazit.....</b>	<b>145</b>
<b>III. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>147</b>
<b>IV. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>178</b>
<b>V. Danksagung.....</b>	<b>179</b>



## I. Abkürzungsverzeichnis

<b>4P-PDOT</b>	4 Phenyl-2-Propionamidotetralin
<b>5-HT Rezeptor</b>	verschiedene Serotonin-Rezeptoren mit der Nummerierung 1-7 (z.B. 5-HT <sub>4</sub> , 5-HT <sub>3</sub> ,...)
<b>ACTH</b>	Adreno-Corticotropes Hormon
<b>AE</b>	Adverse Event
<b>AK-Test</b>	Antikörpertest
<b>ANCOVA</b>	Analysis of Covariance
<b>Bb</b>	Bifidobacterium
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>β-HCG</b>	Humanes Choriongonadotropin
<b>BSFS</b>	Bristol Stuhlformen Skala/Bristol Stool Scale
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>CCK</b>	Cholezystokinin
<b>CD3+Zellen</b>	T-Zellen / Lymphozyten mit CD 3 Antigen
<b>CED</b>	chronisch entzündliche Darmerkrankung
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormon
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CTT</b>	Colon Transit Time
<b>EC Zellen</b>	enterochromaffine Zellen
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ENS</b>	enterisches Nervensystem
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration, USA
<b>FGID</b>	Functional Gastrointestinal Disorders
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FODMAP</b>	Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols
<b>GI-Trakt</b>	Gastrointestinaltrakt
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HAPCs</b>	High amplitude propagating contractions
<b>HDPE</b>	High Density Polyethylen
<b>HHN</b>	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
<b>HIOMT</b>	Hydroxyindole-O-Methyltransferase

<b>HrQoL</b>	Health related Quality of Life
<b>IBE</b>	Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München,
<b>IBS</b>	Irritable Bowel Syndrome
<b>IBS-A</b>	IBS of alternating stool pattern
<b>IBS-C</b>	Constipation-predominant
<b>IBS-D</b>	Diarrhea-predominant
<b>IBS-QOL</b>	IBS Quality of Life Questionnaire
<b>IBSSS</b>	Birmingham IBS Symptom Scale
<b>IBS SSS</b>	IBS Severity Scoring System
<b>IBS-VAS</b>	IBS Symptom Visual Analogue Scale
<b>ICH Guideline</b>	The International Council for Harmonisation, formerly the International Conference on Harmonisation
<b>Ig-A/G</b>	Immunglobulin A/G
<b>Ig-A/G Auto-AK tTG</b>	IgG/Ig A Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (Zöliakie)
<b>IL-10</b>	Interleukin-10
<b>In-111</b>	Indium 111
<b>ITT</b>	Intention to Treat
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LOCF</b>	Methode des Last Observation Carried Forward
<b>Max</b>	Maximum
<b>MCMC</b>	Markov Chain Monte Carlo
<b>Min</b>	Minimum
<b>MMC</b>	Myoelektrischen Motor-/Migrationskomplex
<b>mRNA</b>	messenger RNA / Boten RNA
<b>MT 1,2,3</b>	Melatonin-Rezeptoren 1, 2 und 3
<b>Neu-P11</b>	Piromelatonin Neu-P11; Studienmedikament
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde
<b>NPSR1</b>	Neuropeptid S Rezeptor
<b>NSAID</b>	Non-steroidal anti-inflammatory Drug
<b>PAR-2</b>	Protease activated Rezeptor 2
<b>PEG</b>	Polyethylenglykol (PEG)
<b>PET</b>	Positronen Emissions Tomographie
<b>PI-IBS</b>	post-infektiöses Reizdarmsyndrom

<b>PP</b>	Per Protocol (PP)
<b>PSQI</b>	Pittsburg Sleep Questionnaire Index
<b>P2Y2</b>	Purin-Rezeptor P2Y
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>RDS</b>	Reizdarmsyndrom
<b>SAE</b>	Serious Adverse Event
<b>SD</b>	Standard-Deviation, Standardabweichung
<b>SERT</b>	Serotonin Transporter
<b>SNAT</b>	Serotonin-N-Acetyltransferase
<b>SSRI</b>	selektive Serotonin Re-Uptake Inhibitoren
<b>Tabl.</b>	Tablette
<b>Tc 99m</b>	Technetium 99m
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor Beta
<b>TNF-alpha</b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>TRPV-1</b>	Transient Receptor Potential Vanilloid 1, Capsaicin-Rezeptor
<b>TSH</b>	Thyreoidea stimulierendes Hormon/Thyreotropin
<b>VSI</b>	Visceral Sensitivity Index
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## II. Abbildungsverzeichnis.

<b>Abbildungsnummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
<b>Abb. 1</b>	Das angepasste biopsychosoziale Modell	19
<b>Abb. 2</b>	Rom III Kriterien	39
<b>Abb. 3</b>	Übersicht der alternativen Therapieformen (...) Methoden	52
<b>Abb. 4</b>	Studienaufbau	66
<b>Abb. 5</b>	Studienablauf	69
<b>Abb. 6</b>	Ein-und Ausschlusskriterien der Studie	70
<b>Abb. 7</b>	Chemische Struktur von Neu-P11, Piromelatonin	71
<b>Abb. 8</b>	Diagramm der verschiedenen Patientenpopulationen	84
<b>Abb. 9</b>	Zusammensetzung der Interventionsgruppen	85
<b>Abb. 10</b>	Antworten der PP Gruppe auf die Studienfrage	87
<b>Abb. 11</b>	Balkendiagramm. Antworten auf Studienfrage PP Gruppe	88
<b>Abb. 12</b>	Fishers´ Exakt Test PP Gruppe	89
<b>Abb. 13</b>	Chi-Quadrat Test der Studienfrage PP Gruppe	89
<b>Abb. 14</b>	Antworten der ITT Gruppe auf die Studienfrage mit LOCF	91
<b>Abb. 15</b>	Balkendiagramm. Antworten auf Studienfrage ITT mit LOCF	91
<b>Abb. 16</b>	Fisher´s Exakt Test ITT Gruppe	92
<b>Abb. 17</b>	Deskriptive Daten des IBS-VAS PP-Gruppe	93
<b>Abb. 18</b>	Mittelwerte des IBS-VAS mit SD	94
<b>Abb. 19</b>	ANCOVA der IBS-VAS Werte	94
<b>Abb. 20</b>	Deskriptive Daten des Birmingham IBSSS	95
<b>Abb. 21</b>	IBSSS Mittelwerte mit SD	96
<b>Abb. 22</b>	ANCOVA des IBSSS	96
<b>Abb. 23</b>	Bristol Stuhlformen Skala	97
<b>Abb. 24</b>	Deskriptive Daten der Bristol Stuhlformen Skala	98
<b>Abb. 25</b>	Bristol Stuhlformen Skala Mittelwerte mit SD	98
<b>Abb. 26</b>	ANCOVA Bristol Stuhlformen Skala	99
<b>Abb. 27</b>	Anzahl der freiwilligen Dosiserhöhungen	99

<b>Abb. 28</b>	Anzahl der zurückgegebenen Tabletten	100
<b>Abb. 29</b>	Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen seit 1994	102
<b>Abb. 30</b>	Kriterien nach Klein zur Durchführung von Reizdarmstudien	114
<b>Abb. 31</b>	Studien zu Melatonin bei Reizdarmpatienten/-innen	119
<b>Abb. 32</b>	Pharmakokinetik und –dynamik von Melatonin und Neu-P11	142



## 1 Einleitung

### 1.1 Das Reizdarmsyndrom

„Nervöse Diarrhoe“, „spastisches Kolon“, „vegetative Neurose“, „Kolospasmus“ oder „Colon irritabile“ sind einige der Begriffe, mit welchen in der Vergangenheit das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms (RDS) häufig bezeichnet wurde (Layer et al., 2011; Smits, 1974).

Die Geschichte des „Irritable Bowel Syndrome“ (IBS), wie das Syndrom im Englischen heißt, beginnt schon vor über 160 Jahren. In einem Zitat von W. Cumming schildert er die Erfahrungen mit seinen Patienten/-innen so: „...*the bowels are at one time constipated, another lax in the same person. How the disease has two such different symptoms I do not profess to explain.*“ (Horwitz and Fisher, 2001). Aus diesem frühen Erklärungsversuch von 1849 geht schon ein typisches Merkmal dieses Syndroms hervor. Die wechselhafte Symptomatik, die oft bei der Anamnese von Patienten/-innen geschildert wird.

Eine Erklärung für diese und andere Eigenheiten des Reizdarmsyndroms zu geben, war und ist immer noch eine Herausforderung (Soares, 2014). Die Pathophysiologie ist multidimensional und es können sich dabei die verschiedensten Einflüsse auf die Darmfunktion auswirken (Chang, 2014; Sperber and Drossman, 2012).

Zu Beginn wird deshalb zum tieferen Verständnis ein Überblick über die Erkrankung gegeben und auf die momentanen Therapiemöglichkeiten eingegangen. Darüber hinaus wird die pharmakologische und theoretische Basis dieser hier beschriebenen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erklärt und die Studie im Einzelnen vorgestellt. Im Zentrum der Arbeit steht die Fragestellung, ob der Melatonin-Rezeptor-Agonisten Neu-P11 verglichen mit einem Placebo, eine positivere Wirkung auf die Beschwerden von Patienten/-innen mit der Diarrhoe-dominanten Form des Syndroms (RDS-D) hat, oder nicht. Die gefundenen Ergebnisse werden anschließend diskutiert, kritisch beleuchtet und am aktuellen Forschungsstand gespiegelt.

Bisher liegen aber kaum direkt vergleichbare Studien mit Melatonin-Rezeptor Agonisten und deren Wirkung beim RDS vor. Für Melatonin hingegen zeigten sich bisher vielversprechende Studienergebnisse, welche eine positive Wirkung auf die RDS-Symptome bestätigten (siehe auch Abb. 31).

## 1.2 Definition

Das Reizdarmsyndrom zählt zur Gruppe der funktionellen Magen-Darm Erkrankungen (*engl.* Functional Gastrointestinal Disorders; FGID).

Unter diesem Begriff versteht man daher eine funktionelle Störung der Darmtätigkeit. Die Beschwerden reichen von Stuhlunregelmäßigkeiten in Form von Blähungen, Diarrhoe, Verstopfung, abdominellen Schmerzen und Distension (Soares, 2014) bis hin zu extraintestinalen Anzeichen und Begleitsymptomen wie chronischer Müdigkeit, Muskelsteifigkeit (Lee et al., 2001), Kopfschmerz und Angst (Johansson et al., 2010; Soares, 2014). Häufig geben Patienten/-innen auch Probleme der unvollständigen Entleerung (Defäkation) nach dem Stuhlgang an (Shim et al., 2010).

In der S3-Leitlinie zum Reizdarmsyndrom von 2011 werden drei Punkte angeführt, die ein Reizdarmsyndrom definieren. Erstens, es bestehen chronische d.h. länger als drei Monate anhaltende Beschwerden (beispielsweise Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient/-in und Arzt/Ärztin auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.

Zweitens, die Beschwerden sollen begründen, dass der/die Patient/-in deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität relevant beeinträchtigt wird. Und drittens sollte die Voraussetzung gegeben sein, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristische Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlicher für die Symptome verantwortlich sind (Layer et al., 2011).

Eine Neufassung der zitierten Leitlinie wird zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Doktorarbeit erstellt. Diese Überarbeitung wird jedoch voraussichtlich erst im Jahr 2017 veröffentlicht werden. Das Ziel könnte eventuell in einer Umgestaltung der rein symptomgebundenen Diagnosestellung liegen, hin zu einer Verbindung aus pathophysiologischen Merkmalen und neuen Rom Kriterien (Layer et al., 2011). Hier wird laut Rome Foundation bis Mai 2016 eine Neufassung, der bei dieser Studie verwendeten Rom III Kriterien, erarbeitet (Rome Foundation Inc., 2015).

## 1.3 Epidemiologie und volkswirtschaftliche Aspekte

Reizdarmsymptome sind unter den häufigsten Gründen für eine Überweisung oder einen Besuch beim Gastroenterologen. Es ist eine der häufigsten gastroenterologischen Diagnosen, und mit bis zu 50 Prozent aller Besuche in gastroenterologischen Praxen,



auch eine ökonomisch und gesundheitspolitisch bedeutende Krankheit(Drossman et al., 1993; Quigley et al., 2006).

Die epidemiologischen Angaben variieren je nach geographischer Lage und sind von mehreren Faktoren abhängig. Die wichtigsten Punkte dabei sind: die Art der Kriterien, die zur Diagnosestellung herangezogen werden, die Ethnie und die Anzahl an Arztbesuchen, welche je nach lokaler Gesundheitsversorgung und je nach Individuum schwankt(Canavan et al., 2014b; Lovell and Ford, 2012a).

In einer systematischen Analyse der publizierten Daten zur globalen Prävalenz des Reizdarmsyndroms wurde ein Wert von 11,2 Prozent bestimmt(Lovell and Ford, 2012b). In Deutschland und anderen europäischen Ländern wird eine Prävalenz von 10-15 Prozent angenommen(Müller-Lissner and Pirk, 2002). Südostasien und China haben dagegen geringere Prävalenzzahlen von etwa 5 bis 6 Prozent(Xiong et al., 2004).

Die allgemeine Lebenszeitprävalenz liegt bei 1 von 5. Die Inzidenz jährlich beträgt laut einer Studie aus den USA, beim RDS etwa 200 pro 100 000 Personen. Beim weiblichen Geschlecht ist sie höher(El-Salhy, 2012; Locke et al., 2004). Die Geschlechterverteilung zeigt, dass Frauen im Verhältnis 2:1 etwa doppelt so oft von einem Reizdarmsyndrom betroffen sind, als Männer(Mayer et al., 1999).

Zu den Bedingungen, welche die Gefahr für ein Reizdarmsyndroms steigern, zählen unter anderem das weibliche Geschlecht, eine abgelaufene gastrointestinale Infektion, erhöhter Alkoholkonsum, Angststörungen, Depression und Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder – allergien (Zhang et al., 2014).

Faktoren wie Stress, traumatische Erlebnisse in der Kindheit oder Missbrauch werden ebenfalls zu den psychosozialen Risikofaktoren für ein Reizdarmsyndrom gezählt(Guthrie et al., 2003; Surdea-Blaga et al., 2012).(s. auch Abb.1)

Betrachtet man die Altersstruktur, so zeigt sich eine abnehmende Prävalenz bei älteren Menschen über 50 Jahren. Gleichzeitig haben Personen mit einem RDS auch eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Wahrscheinlichkeit, für das Auftreten anderer funktioneller Erkrankungen und auch für chirurgische Eingriffe(Canavan et al., 2014b). Die meisten erkranken im Alter zwischen 30-59 Jahren, dies ist das Ergebnis einer Metaanalyse aus China(Zhang et al., 2014).

Das Reizdarmsyndrom kann jedoch in jedem Alter auftreten, auch bei Kindern(Hungin et al., 2005; Layer et al., 2011).

In vielen Studien zu den Folgen dieser Erkrankung konnte nachgewiesen werden, dass das Reizdarmsyndrom eine Verringerung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen zur Folge hat(Hahn et al., 1997; Whitehead et al., 1996).

Privat und im Beruf fühlen sich RDS-Patienten/-innen durch die Symptome gehemmt und benachteiligt. Sie hatten im Vergleich, ein auf die Gesundheit bezogen, niedrigeres Wohlbefinden (Health related Quality of Life, HrQoL) als z.B. Diabetes mellitus Patienten/-innen(Gralnek et al., 2000).

Das RDS kann je nach Intensität der verschiedenen Symptome mehrere Ebenen beeinflussen. Es kann die Arbeitswelt aber auch das Reiseverhalten, den sozialen Kontakt, die Familie, die Freizeit allgemein und das Essverhalten einschränken(Drossman et al., 1993; Koloski et al., 2000; Wells et al., 1997).

Die relativ hohe Prävalenz in Verbindung mit einer verminderten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit haben demzufolge auch gesundheitsökonomische Konsequenzen.

Leider existieren die meisten Daten diesbezüglich für die Vereinigten Staaten von Amerika und Großbritannien. So fanden Forscher in einer Datenbankrecherche direkte Kosten pro Patient/-in und Jahr in den beiden Regionen zwischen 348 US Dollar und 8750 US Dollar(Maxion-Bergemann et al., 2006). Saito *et al.* stellten ebenso die Frage nach der Prävalenz und dem natürlichen Verlauf des Reizdarmsyndroms in Nordamerika. Sie fanden in einem systematischen Review, dass etwa 30 Millionen Amerikaner/-innen die Diagnosekriterien für ein RDS erfüllten. Eine Kohorten-Studie zum natürlichen Verlauf stellte nach einem Jahr Follow-up fest, dass 38 Prozent der anfangs RDS-Betroffenen am Ende nicht mehr die Diagnosekriterien für ein RDS erreichten(Saito et al., 2002).

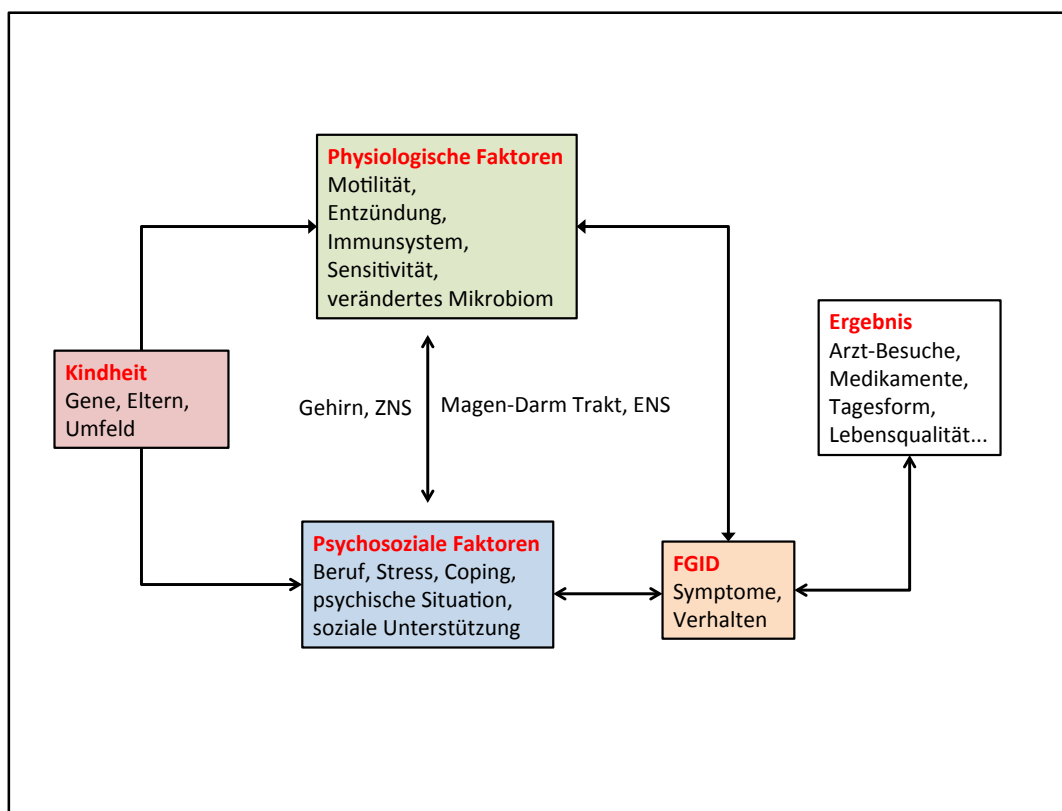
Insgesamt kommen neben den direkten Kosten für das Gesundheitssystem auch noch indirekte Auswirkungen durch Arbeitsausfälle und die eingeschränkte Arbeitsleistung hinzu. Diese sind verhältnismäßig groß, daher ergeben sich bedeutende Folgen für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft(Canavan et al., 2014a).

Neben dem Wunsch den Betroffenen zu helfen, ist deshalb auch die Steigerung der Kosteneffizienz bei der Diagnosestellung und die Weiterentwicklung von neuen Therapien wichtig und sinnvoll. Damit könnte nicht nur die Lebensqualität der Patienten/-innen angehoben, sondern auch die Krankheitskosten möglicherweise gesenkt werden(Maxion-Bergemann et al., 2006).

## 1.4 Pathophysiologie

Die Ursachen des Reizdarms sind vielschichtig. Eine rein einseitige Sichtweise ist aufgrund der multifaktoriellen Genese und den zahlreichen Zusammenhängen, die dabei mitwirken, nicht sinnvoll. Viele der in den letzten Jahren entwickelten Pharmaka zielen auf bestimmte Mechanismen ab, die für die Symptome verantwortlich gemacht werden. Um die Wirkweise zu verstehen ist daher eine grundlegende Kenntnis der Pathophysiologie entscheidend. Wichtig dabei ist aber auch, dass es bis dato keine vollständig geklärte Pathophysiologie des Syndroms gibt (Saha, 2014; Soares, 2014; Sperber and Drossman, 2012; Tanaka et al., 2011).

Die verschiedenen Faktoren, die bei der Entstehung eines Reizdarmsyndroms einen Beitrag haben und im Zusammenhang mit den Symptomen stehen, werden mit am anschaulichsten durch das angepasste „bio-psycho-soziale Modell“ nach G. Engel in Abbildung 1 verdeutlicht. (Drossman and Dumitrascu, 2006; Engel, 1980; Tanaka et al., 2011).



**Abbildung 1:** Das angepasste biopsychosoziale Modell. *Modifiziert n. Tanaka 2011*

Die mannigfaltige Anzahl an Theorien und Ergebnissen, welche die Ätiologie der Erkrankung beschreiben, soll hier komprimiert aufgeführt werden. Allgemein lassen sich die gefundenen Ursachen in drei Gruppen einteilen. Die biologischen, auf zellulärer oder organischer Ebene, die psychologischen und die sozialen oder umweltbezogenen Faktoren. Zu beachten ist dabei der schwankende Evidenzgrad der gefundenen Resultate. Manche Ergebnisse stützen sich nur auf tierexperimentelle Versuche, andere Ursachen haben sich bereits in breit angelegten Studien bestätigt.

#### **1.4.1 Motilität des Darms**

Dass eine gestörte Eigenbewegung des Darms für die Symptome von Reizdarmpatienten/-innen eventuell eine wichtige Bedeutung hat, wird seit vielen Jahren erforscht. Bereits 1947 wurde von Almy und Tullin beobachtet, wie Stress die Kontraktilität des distalen Sigmoids beeinflusst (ALMY and TULLIN, 1947).

Eines der mit am besten erforschten Konzepte, gründet daher auf einer veränderten Motilität des Darms, was in Folge zu den bekannten Symptomen wie Diarrhoe, Obstipation und Bauchschmerzen führen kann (Drossman et al., 2002; Gunnarsson and Simrén, 2009).

Eine erhöhte Eigenbewegung und vermehrte Kontraktionen des Darms z. B. nach einer Mahlzeit, konnte beim Diarrhoe-dominanten Typ (RDS-D) gefunden werden (Chey et al., 2001; Choi et al., 1997). Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten/-innen mit der Obstipations-dominanten Form (RDS-O) eine verlangsamte Frequenz an Kontraktionen und auch längere Transitzeiten nachgewiesen werden (DuPont et al., 2014; Whitehead et al., 1980).

Ebenso zeigte eine Studie von Simrén *et. al*, mit Hilfe der antro-duodeno-jejunalen Manometrie bei 26 RDS-Patienten/-innen, postprandial erhöhte rückläufige Druckwellen. Eine direkte Übereinstimmung von subjektiven abdominellen Beschwerden und der Frequenz der gemessenen retrograden Druckwellen, konnte auch bei RDS-D Patienten/-innen gefunden werden (Simrén et al., 2000). Damit zeigten sich Unterschiede in den Druckwellen mit direkter Übereinstimmung zur Symptomatik der Studienteilnehmer/-innen. High Amplitude Propagating Contractions (HAPCs) sind propulsive Kontraktionen, die meist spontan oder auf pharmakologischen Reiz größere Mengen an Darminhalt transportieren. In einer Untersuchung zur gestörten Motilität bei Reizdarmpatienten/-

innen wurden diese HPACs mit einer Kontrollgruppe an gesunden Teilnehmer/-innen verglichen. Das Ergebnis macht deutlich, dass die Motilität gesteigert und auch die Anzahl und Stärke der HAPCs bei RDS-Patienten/-innen erhöht war. Auch die abdominellen Schmerzen korrelierten mit den HAPCs (Chey et al., 2001).

Die meisten dieser Studien nutzten eine Messung der Transitzeiten in den jeweiligen Darmabschnitten oder bauen auf eine Erfassung der Kontraktionen mit Hilfe einer Manometrie bzw. mit intraluminalen Dehnungsballons. Die Hinweise auf eine veränderte Motilität, verfestigen sich aber auch durch Erkenntnisse bei der Anwendung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) im GI-Trakt.

Serotonin und seine Effekte bezüglich der gastrointestinale Motilität und seiner Mitwirkung an der Regulation von verschiedenen anderen Aufgaben (z.B. Sekretion, Immunologie oder Sensibilität) im Darm sind mehrfach nachgewiesen worden (Cirillo et al., 2011). Vergleichbares wurde auch für Melatonin berichtet (Bubenik and Dhanvantari, 1989; Thor et al., 2007).

Interessant ist hierbei, dass bei RDS-D eine reduzierte Aufnahme von Serotonin, also vermehrt Serotonin in der Mukosa verbleibt, und bei RDS-O eine verstärkte Aufnahme von 5-HT durch den Serotonin-Transporter (SERT) gefunden werden konnte. Man fand auch eine erhöhte postprandiale Konzentration von Serotonin bei RDS-D (Spiller, 2007a).

Das vermehrt in der Mukosa verbleibende Serotonin kann dann das enterische Nervensystem auf mehrere Arten stimulieren. Dies hat vielfältige Einflüsse in Magen-Darm-Trakt. In großen Mengen kann Serotonin zum Beispiel zur Übelkeit führen (Spiller, 2007a).

Diese bestätigt sich auch in der Wirkung von Serotonin-Rezeptor-Agonisten (5-HT<sub>4</sub>) wie Teagaserod bei Obstipations-dominantem RDS. Ebenso lassen sich positiven Ergebnissen mit 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten wie Alosetron bei RDS-D oder mit Ondansetron bei Übelkeit finden (Gershon, 2004). Den teils eindeutigen Ergebnissen zum Trotz wurde bis dato aber noch keine charakteristische Eigenbewegung oder Transmitterkonzentration im Darm entdeckt, welche etwa als biologischer Marker zum Erkennen eines Reizdarmsyndroms dienen könnte (Gunnarsson and Simrén, 2009; Soares, 2014).

#### **1.4.2 Erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut**

Eine veränderte Schleimhautsekretion und -durchlässigkeit ist ein anderer Faktor, der bei den Ursachen des RDS angeführt wird. In Dickdarmbiopsien von Reizdarmpatienten/-innen konnte eine vermehrte Permeabilität der Schleimhaut bestätigt werden (Barbara, 2006; Layer et al., 2011). Hier wurde insbesondere beim postinfektiösen Reizdarmsyndrom eine enge Verbindung zu intestinalen Entzündungen z.B. durch eine Gastroenteritis und der damit verbundenen Immunreaktionen gefunden (Barbara et al., 2012). Die Gründe für eine gesteigerte Durchlässigkeit wird in einer verringerten Barrierefunktion der Darmschleimhaut bzw. in einer niedrigeren mRNA Expression von bestimmten Proteinen der Tight Junctions gesehen (Piche et al., 2009).

So wurde eine erhöhte Anzahl an Immunzellen, im speziellen Mastzellen und Lymphozyten, bei RDS-Patienten/-innen beschrieben, was in Folge die Durchlässigkeit der Mukosa veränderte (Barbara et al., 2011a).

Bei weiteren Untersuchungen, auch teilweise in Tiermodellen, fanden Forschergruppen einen Zusammenhang von, so bezeichneten, äußeren Faktoren wie Stress oder Nahrung und eine dadurch gesteigerte Durchlässigkeit der Schleimhaut (Saunders et al., 2002; Simrén et al., 2001; Soares, 2014). Die Aktivierung von immunologischen Kaskaden und folglich die Entstehung von lokalen Entzündungen in der Mukosa bewirkt eine veränderte Barrierefunktion und eine erhöhte Permeabilität. Dies wird als ein Teil der Pathologie dieses Syndroms angesehen (Barbara, 2006; Camilleri et al., 2012). Dabei muss auf die enge Verbindung von Entzündungsprozessen, immunologischen Veränderungen und veränderter Schleimhautfunktion hingewiesen werden, welche weiter unten noch genannt werden. (siehe 1.4.6)

#### **1.4.3 Veränderte viszerale Schmerzwahrnehmung**

Die Hypersensitivität gegenüber abdominellem Schmerz ist bei Reizdarmpatienten/-innen möglicherweise ein entscheidender Teil der biologischen Mechanismen, die bei der Ätiologie eine bedeutende Rolle spielen.

Hier besteht eventuell eine direkte Verbindung zur gerade genannten erhöhten Permeabilität (Zhou et al., 2009). Des Weiteren ist die Hypersensitivität ein wichtiger „Pfeiler“ der erhofften Wirkweise des hier getesteten Medikaments Neu-P11 und ist

damit einer der pharmakologischen Angriffspunkte mit welchem eine Linderung der Symptome erzielt werden soll.

Die meisten Untersuchungen stellen die Schmerzwahrnehmung von Reizdarmpatienten/-innen denen von gesunden Kontrollteilnehmern/-innen gegenüber. Die Methodik besteht oft aus einer Barostat-Messung oder ein Ballondehnungsversuch im Rektum oder in anderen Kolonabschnitten. Durch diese Versuche konnten interessante Unterschiede zwischen den Gruppen ausgemacht werden. Von RDS-Patienten/-innen wurde bei Ballondehnungsversuchen z.B. früher und bei kleineren Volumina eine Schmerzwahrnehmung geäußert, als bei der Vergleichsgruppe (Bradette et al., 1994; Kanazawa et al., 2008; Whitehead et al., 1990). Auch der Tonus der glatten Muskulatur des Kolons war in einer Untersuchung mittels Barostat-Messung bei RDS-Patienten/-innen im Vergleich erhöht (Spetalen et al., 2009).

Es wurden aber auch strukturelle und organische Unterschiede gefunden. In Schleimhautbiopsien von RDS-Patienten/-innen konnte etwa eine vermehrte Zahl an Caspacin-Rezeptor (TRPV-1) sensiblen Nervenfasern, möglicherweise des enterischen Nervensystems (ENS) entdeckt werden (Akbar et al., 2008).

Auch zentral, im ZNS wurden Unterschiede zu Nicht-Reizdarmpatienten/-innen erkannt. Durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte bei Patienten/-innen mit chronischen Bauchschmerzen, eine Vermehrung der grauen Substanz des Hypothalamus und eine Verschmälerung des anterioren Gyrus cinguli gezeigt werden (Blankstein et al., 2010). Andere Forscher/-innen fanden ebenfalls Differenzen in der Verteilung und Dicke der grauen Substanz im Gehirn von Reizdarmpatienten/-innen.

Sie wurden u.a. in Hirnregionen wie dem mittleren präfrontalem und parietalem Cortex oder dem Thalamus entdeckt, also in Bereichen der Kognition und Aufmerksamkeit. Ähnliche Veränderungen der grauen Substanz fielen in Hirngebieten auf, die für die Regulation der sensorischen Einflüsse und der Emotionen stehen. Aber auch im schmerzverarbeitenden cortico-limbischen System wurden Unterschiede entdeckt (Fichna and Storr, 2012; Seminowicz et al., 2010).

Gesamt gesehen ergeben sich peripher und zentral bei Reizdarmpatienten/-innen strukturelle Verschiedenheiten in der Verarbeitung von Schmerz. Inwiefern diese primär, also die Ursache für die RDS-Symptomatik oder sekundär, die Folge der anhaltenden Schmerzen und Beschwerden sind, bleibt aktuell noch unklar (Fichna and Storr, 2012).

#### **1.4.4 Gehirn-Darm Achse, Brain-Gut Axis**

Die Ursache für die veränderte Wahrnehmung von viszerale Schmerzen wird nicht nur in morphologischen Unterschieden, sondern auch in einer veränderten Verarbeitung dieser Reize gesehen. Dieses interessante und teilweise noch unbekannte Wechselspiel von ZNS und enterischem Nervensystem (ENS) wird mit am besten durch die Gehirn-Darm Achse (engl. Brain-Gut- oder Gut-Brain Axis) erklärt.

Diese „Achse“ setzt sich aus mehreren Anteilen zusammen und verläuft in beide Richtungen. Peripher befindet sich die Darmschleimhaut, mit Nervenfasern aus den beiden Plexus myentericus und submucosus. Diese besteht aus vielen verschiedenen Neuronen und Gliazellen (Sasselli et al., 2012). Insgesamt liegt die Anzahl an Neuronen im ENS bei mehreren hundert Millionen. Diese Menge ist vergleichbar mit der des Rückenmarks (Furness and Costa, 1980).

Der Einfluss des darmeigenen Mikrobioms auf zentrale Vorgänge kommt ebenso hinzu, wie der des autonomen Nervensystems mit seinen verschiedenen viszerale und darmeigenen Nervenfasern. Und schließlich ist das ZNS auf spinaler und zerebraler Ebene zu nennen, was ebenso von großer Bedeutung bei der komplexen Verarbeitung afferenter Reize ist (Kennedy, 2014). Die wechselseitige Kommunikation dieser unterschiedlichen Anteile findet über neuronale, neuroimmunologische und endokrine Wege statt (Fichna and Storr, 2012).

So werden Signale von Darm und ENS an das ZNS weitergegeben, welches in Konsequenz beispielsweise die Regulation von Motilität oder von immunologischen Funktionen verändert (Mayer et al., 2006a). Auch das autonome Nervensystem spielt wahrscheinlich, über eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus und veränderter parasympathischer Wirkungen, eine wichtige Aufgabe innerhalb der Brain-Gut Axis (Jarrett et al., 2003; Salvioli et al., 2015). In gesunden Menschen regeln die unterschiedlichen Verbindungen zwischen Darm und Gehirn die Verdauung, den Appetit, die Sensibilität, die Motilität oder auch das intestinale Immunsystem (Mayer et al., 2001; 2006b). Die zentrale Funktion der Brain-Gut Axis wird auch im anfangs genannte biopsychosozialen Modell sichtbar. Bei genauer Analyse der Zusammenhänge erscheinen noch andere „Kommunikations-Bahnen“ von Bedeutung.



Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse nimmt eine weitere Position in der multifaktoriellen Pathogenese dieses Syndroms und daher auch in der Brain-Gut Axis ein. Speziell psychischer Stress stellt eine anhaltende Aktivität der HHN-Achse dar und hat eine interessante Rolle für das Verständnis des Reizdarmsyndroms (Kennedy et al., 2014; Konturek et al., 2011).

Das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) ist ein wichtiger Botenstoff bei der Reaktion des Körpers auf Stress. Das Releasing Hormon CRH, löst am Hypophysenvorderlappen eine ACTH (Adreno-corticotropes Hormon)-Freisetzung aus, welches an der Nebennierenrinde (NNR) die Glukokortikoid- Synthese anregt (Silbernagl and Lang, 2013). Auch bei der Erforschung der Motilität und der Brain-Gut Axis wird CRH als ein wichtiger Faktor angesehen (Fukudo et al., 1998). Verschiedene Ergebnisse zeigen eben auch hier Verknüpfungen zu den Reizdarmsymptomen.

So untersuchten Sagami *et al.* die Effekte der intravenösen Gabe eines nicht selektiven CRH-Rezeptor-Antagonisten auf die Motilität und Sensibilität von RDS-Patienten/-innen in Gegenüberstellung zu gesunden Probanden/innen. Sie fanden nach der Gabe eines CRH-Antagonisten, eine signifikante Verbesserung des Motilitätsindex, eine Abnahme der Schmerzsensibilität und eine Abnahme der Ängstlichkeit gegenüber abdominellem Schmerz (Sagami et al., 2004).

Fast alle der bereits genannten und noch zu klärenden Punkte, die bei der Erforschung der Ursachen dieses Syndroms angeführt werden, sind mehr oder weniger Teile der Brain-Gut Axis. Dies wird auch immer mehr zum Ansatzpunkt für eine gezieltere pharmakologische Behandlung von Reizdarmpatienten/-innen (Fichna and Storr, 2012). Solch eine wechselseitige Beziehung gibt einerseits viele Optionen für eine mögliche Intervention, sie ist aber andererseits auch komplex und individuell. Ein Beispiel dafür ist die Zusammensetzung des Darmmikrobioms.

Wie bereits kurz angesprochen können über neuronalen und endokrinen Wege auch Signale vom Darm bzw. des Darmmikrobioms weitergegeben und zentral verarbeitet werden (Kennedy, 2014).

#### 1.4.5 Mikrobiom des Darm

Unter dem Begriff Mikrobiom versteht man im eigentlichen Sinn alle Mikroorganismen die einen gewissen Bereich in diesem Fall den Menschen besiedeln. Mit der Geburt beginnt die immunologische Auseinandersetzung des Körpers mit den verschiedensten Mikroorganismen, so auch im Darm. Das menschliche Darmmikrobiom hat neben seiner Bedeutung bei infektiösen Erkrankungen in den letzten Jahren zunehmende Wichtigkeit für die Gesundheit, die Homöostase, die Ernährung und sogar auch für die Entwicklung verschiedener Organe erhalten(Sommer and Bäckhed, 2013).

Das intestinale Mikrobiom ist mit am komplexesten aufgebaut und besteht, nach Auffassung einiger Autoren, aus bis zu  $10^{12}$  Zellen pro Gramm Stuhl(Sekirov et al., 2010). Gesamt gesehen ist die Zahl an „fremden“, einzelligen Mikroorganismen in und auf unserem Körper etwa zehn Mal höher, als die Anzahl an körpereigenen menschlichen Zellen(Bull and Plummer, 2014; Savage, 1977).

Im Darm des Menschen können 98 Prozent der etwa 1000 bekannten Arten zu den vier Stämmen (Phylum) Firmicutes(49%), Bacteroidetes(23%), Proteobacteria(21%) und Actinobacteria (5%) zugeordnet werden. Die weitere taxonomische Unterteilung ist sehr differenziert und komplex(Frank et al., 2007; Guarner and Malagelada, 2003).

Bei einem Vergleich der phylogenetischen Zusammensetzung des Mikrobioms, welche zwischen Kindern mit der Diarrhoe-dominanten Form des Reizdarms und gesunden Freiwilligen gemacht wurden, entdeckte man einige Abweichungen zwischen den beiden Stichproben. Bei den RDS-Patienten/-innen waren die Arten Veillonella, Lactobacillus, Prevotella und Parasporo bacterium erhöht. Ebenso fiel auch eine Verminderung der Arten Bifidobacterium und Verrucomicrobium im Vergleich zu den gesunden Kontrollen auf. In höheren Stufen der phylogenetischen Taxonomie konnten wenige Unterschiede zwischen Gesunden und RDS-D Kindern gefunden werden. Der Kern der kindlichen Mikrobiota war von Clostridien geprägt(Rigsbee et al., 2012).

Carroll *et al.* bestätigten mit Hilfe von Stuhlproben und Schleimhautbiopsien ebenfalls eine größere Diversität der Bakterien im Darm und auf dem Darmepithel von gesunden Kontrollen in direkter Gegenüberstellung zu 47 Reizdarmpatienten/-innen, welche alle die Rom II Kriterien erfüllten(Carroll et al., 2011). Bei RDS-D Patienten/-innen fand man durch eine Studie, zu den mikrobiotischen Unterschieden zwischen den einzelnen

Subgruppen des Reizdarms, auch eine signifikante Verringerung der Bifidobacteria im Vergleich zur RDS-O Gruppe. Allgemein gab es eine indirekt Proportionalität zwischen der Anzahl an Stuhlgängen und der Zahl an schleimhautassoziierten Bifidobacteria (Parkes et al., 2012).

Allgemein sind die damit die Anzeichen für eine gestörte oder unterschiedliche bakterielle Besiedlung bei RDS-Patienten/-innen verhältnismäßig groß. Auch Ergebnisse von Kindern mit RDS geben Hinweise, dass eventuell schon früh im Leben ein Unterschied im Mikrobiom die Basis für ein Reizdarmsyndrom sein kann. Diese Hypothese bedarf aber, ebenso wie andere mögliche kausale Zusammenhänge von Reizdarmsymptomen und verändertem Darmmikrobiom, noch weiterer Erforschung. Auch, weil bis dato noch keine RDS-typische Bakterienkonstellationen erkannt worden sind (Kennedy, 2014; Parkes et al., 2012).

Wie weiter oben schon erwähnt wurde, existieren auch vermehrt Erkenntnisse über die Wirkungen von Darmbakterien auf das Gehirn. Dies wird als die Mikrobiome-Gut-Brain Axis benannt (Collins et al., 2012; Foster and McVey Neufeld, 2013; Kennedy, 2014).

Ein probiotischer Joghurt, welcher über drei Wochen täglich von den Teilnehmern/-innen gegessen wurde, konnte in einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie eine Verbesserung der Gemütslage erzielen. Speziell Personen, welche sich anfangs in einer eher schlechten Stimmung befanden konnten positivere Gefühle beschreiben. Die gleichzeitig ermittelte Stuhlgangfrequenz wurde dadurch aber nicht verändert (Benton et al., 2007).

Die Frage bleibt, wie schaffen Bakterien eine derartige Veränderung im ZNS und mittels welchen Mechanismen und Abläufen werden diese vermittelt?

Hier fand ein weiteres Forscherteam durch funktionelle MRT Verfahren interessante Resultate. Gesunden Frauen ohne gastrointestinale oder psychische Erkrankungen wurde ein fermentiertes Milchprodukt mit probiotischen Bakterien zweimal täglich und über vier Wochen gegeben. Die Einnahme zeigte im fMRT eine Variation in der Aktivität von Hirnregionen, die bei Steuerungsprozessen von emotionalen und sensiblen Einflüssen wichtig sind (Tillisch et al., 2013).

Die Wege über die Darmbakterien mit dem ZNS kommunizieren können sind unterschiedlich. Dies ist zum einen möglich über Epithelzellen oder auch Rezeptor-vermittelt. Bei verstärkter Durchlässigkeit der Mukosa kann auch über Zellen der Lamina

propia eine „Signalweitergabe“ ablaufen. Enterochromaffine Zellen (EC-Zellen) stehen nicht nur als Produktions- und Speicherort von Serotonin und Melatonin in enger Beziehung zu den positiven Erkenntnissen bei der Therapie des Reizdarmsyndroms, sondern bilden auch eine Verbindung zwischen Mikrobiom, Darm und Nervensystem. Sie können z.B. auch durch das Darmmikrobiom verändert werden und stellen einen Teil dieser bidirektionalen „Verständigung“, der Microbiome-Gut-Brain Axis dar (Bubenik and Dhanvantari, 1989; Rhee et al., 2009).

Auch Fasern des N. Vagus liegen in der Nähe von enterochromaffinen Zellen und können z.B. über parakrine Signaltransduktion durch Transmitter und Hormone wie Serotonin, Histamin, Melatonin oder Cholezystokinin aktiviert werden (O'Hara et al., 2004; Rhee et al., 2009). Diese neuroendokrine Kommunikation stellt neben den neuroimmunologischen und neuronalen Wegen eine mögliche direkte Verknüpfung von Darm und Gehirn dar. Darmbakterien können über Freisetzung von unterschiedlichen Peptiden und über die Interaktion mit verschiedenen Rezeptoren, z. B. den  $\alpha_2$ -Rezeptor, die bereits genannten Kommunikationswege ansprechen (Rhee et al., 2009; Valet et al., 1993).

#### **1.4.6 Immunologische Komponente**

Die Grenzen zwischen vermehrter Permeabilität, Hypersensitivität und veränderter oder verstärkter Immunantwort der Schleimhaut sind fließend und lassen sich wahrscheinlich auch nicht so eindeutig trennen. Daher schließt sich nun diese Ergänzung zur intestinalen Immunologie beim RDS an.

Bei Reizdarmpatienten/-innen, die alle den Rom Diagnosekriterien entsprachen, wurden bei Koloskopien Schleimhautproben entnommen und mit denen von gesunden Freiwilligen verglichen. Diese wiesen bezüglich diverser Immunzellen Auffälligkeiten auf. Die RDS-Probanden/-innen hatten vermehrte Lymphozyten, CD3 positive Zellen der Lamina propria und neutrophile Granulozyten in Relation zu Gesunden. Acht der fast 80 Teilnehmer/-innen wiesen immunhistologisch eine lymphozytäre Colitis auf (Chadwick et al., 2002).

Für Mastzellen und Lymphozyten liegen weitere eindeutige Ergebnisse vor, welche eine erhöhte Anzahl der Zellen im Darmepithel in Verbindung zu RDS-Symptomen erkennen

lassen. Gleichzeitig fand man auch eine verstärkte Freisetzung von Enzymen und Peptiden wie Histamin, Trypsinogen IV und Tryptase in der Schleimhaut von Betroffenen (Barbara et al., 2004; Kerckhoffs et al., 2008). Ein Weg, der eine eventuelle Verknüpfung zur schon beschriebenen viszeralen Hypersensitivität erkennen lässt, wird in der Aktivierung des Protease activated Rezeptor 2 (PAR-2) gesehen. In Biopsien aus dem Duodenum fanden Kerckhoffs *et al.* eine vermehrte Expression von Trypsinogen IV, des Serotonin Transporter (SERT) und eine erhöhte Konzentrationen von Serotonin in der Schleimhaut. Durch die vermehrte Trypsinogen IV Aktivität könnte auch eine gesteigerte PAR-2 Erregung angestoßen werden, was dann zu Schmerzen und einer Veränderung der Schleimhautpermeabilität führt (Kerckhoffs et al., 2008; Langhorst et al., 2007). Dies zeigt als ein Beispiel die direkte Verbindung zwischen intestinalem Immunsystem und lokalen Entzündungen der Darmschleimhaut. Daraus resultierend aber eben auch eine veränderte Barrierefunktion. Auf die Rolle der Zytokinen und anderer pro- und antiinflammatorischer Proteine, die u.a. auch für die interzelluläre Kommunikation und Regulation einer Immunantwort verantwortlich sind, wird im Folgenden kurz eingegangen.

#### **1.4.7 Post-infektiöses Reizdarmsyndrom (RDS-PI)**

Bei Reizdarmpatienten/-innen wurden Korrelationen zwischen einer vorausgegangenen Gastroenteritis und dem Entstehen von Reizdarmsymptomen gefunden. In einem systematischen Review zum postinfektiösen Reizdarmsyndrom konnte eine sechsfach gesteigerte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines RDSs nach einer akuten Gastroenteritis gefunden werden. Als Risiko dafür gelten, ein junges Alter bei Erkrankung, lang anhaltendes Fieber, starke Bauchschmerzen mit Diarrhoe, vermehrte Ängstlichkeit und Depressivität (Thabane et al., 2007). Bei Infektionen mit Salmonellen, Shigellen und *Campylobacter jejuni* konnte eine Verbindung zur Entwicklung eines postinfektiösen Reizdarmsyndroms nachgewiesen werden (Spiller, 2007b). Auch virale oder parasitäre Infektionen können langanhaltende funktionelle Darmbeschwerden, wie sie für ein RDS charakteristisch sind, bedingen (Beatty et al., 2014).

Eine besondere Bedeutung scheint auch die orale Verabreichung von Antibiotika zu haben. Maxwell *et al.* zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie in England, dass Patienten/-innen denen ein Antibiotika verschrieben wurde, nach vier Monaten eine bis zu dreimal

höhere Wahrscheinlichkeit für funktionelle Darmsymptome hatten als die Kontroll-Gruppe ohne Antibiose(Maxwell et al., 2002).

Die biochemische Grundlage von Entzündungen im GI-Trakt und deren Verbindung zum Reizdarmsyndrom werden auch in veränderten Zytokin-Konzentrationen vermutet. Forscher fanden zum Beispiel bei RDS-Patienten/-innen eine Verringerung des anti-inflammatorischen Interleukin-10 (IL-10) in Schleimhaut- und Serumproben bei männlichen Teilnehmern. Jedoch gleichzeitig auch eine signifikante Vermehrung des entzündungsfördernden TNF-alpha in Blutproben von vor allem weiblichen Reizdarmpatientinnen(Bashashati et al., 2014).

Insgesamt gibt es auf mehreren Stufen Hinweise für die Bedeutung von Entzündungen beim RDS. Die damit korrelierenden schleimhautgebundenen Reaktionen z.B. nach abgelaufenen Gastroenteritiden und folglich verändertem intestinalem Immunsystem mit veränderten Zytokinen und Immunzellen sind daher auch ein Baustein der multifaktoriellen Pathologie und der vielen Erklärungsansätze beim Reizdarm.

#### **1.4.8 Genetik**

Um die Wirkung von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Krankheiten, von denen der individuellen genetischen Ausstattung zu differenzieren, werden oft Zwillingsstudien entwickelt. So auch beim Reizdarmsyndrom. Hier fand man in einer Untersuchung mit eineiigen und zweieiigen Zwillingen keinen genetischen Einfluss und sah die Umwelt-Faktoren als wichtiger an(Mohammed et al., 2005).

In einer anderen Zwillingsstudie wurde hingegen eine höhere Konkordanz von RDS bei monozygoten (17,2%) im Verhältnis zu dizygoten Zwillingen (8,4%) entdeckt(Levy et al., 2001). Es wird auch auf zellulärer und molekularer Ebene nach einer genetischen Ursache des Syndroms gesucht. Mehrere Gene werden daher in Verbindung zum Auftreten eines Reizdarmsyndroms gebracht.

Es konnten z.B. unterschiedliche Gen-Polymorphismen erarbeitet werden. So stellte man fest, dass bei einigen Genen der Zytokin-Expression, etwa von IL-10, TNF- $\alpha$  und TGF- $\beta$  1 oder Genen von gewissen Signalrezeptoren, wie dem  $\alpha$ -Adrenorezeptoren oder dem Neuropeptid S Rezeptor (NPSR1), Hinweise für das Auftreten dieser veränderten Expression beim Reizdarmsyndrom vorliegen(Camilleri et al., 2010; Park and Camilleri, 2005).

In einer Metaanalyse zu Studien in Asien konnte die Verbindung vom Polymorphismus des anti-inflammatorischem Interleukin-10 und dem Risiko für ein Reizdarm auch bestätigt werden (Bashashati et al., 2012).

Polymorphismen in der Genregion des Serotonin-Transporters (SERT) konnten in Schleimhautproben von Reizdarmpatienten/-innen mit der Obstipations-dominanten Form (RDS-O) gefunden werden. Auch die Expression des Serotonin-Transporters in der Schleimhaut war bei den Patienten/-innen im Vergleich zu den Kontrollen und den RDS-D Patienten/-innen erhöht (Wang et al., 2012). Eine andere Fragestellung zum SERT-Polymorphismus und RDS in Korea fand ebenfalls eine signifikante ( $p=0,012$ ) Differenz, besonders des Deletions-Polymorphismus des SERT, bei RDS-D Patienten/-innen im Vergleich zu Gesunden (Park et al., 2006).

Zusammenfassend steigen die Hinweise für die Bedeutung bestimmter Gene bei der Erforschung dieser Pathophysiologie. Oft stehen diesen Ergebnissen noch kritische Tatsachen entgegen, wie kleine Fallzahlen, Heterogenität der Gruppen oder ethnische Unterschiede. Dennoch könnten bei der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten diese Resultate zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die genetischen Bedingungen/Voraussetzungen jedes Einzelnen sind wahrscheinlich auch beim RDS die Grundlage für die individuellen Effekte, welche bestimmte Umweltfaktoren wie Ernährung, das Mikrobiom, Entzündungen oder Emotionen für das Auftreten von Krankheiten haben.

#### **1.4.9 Ernährung**

Der Darm steht von Geburt an in ständigem Kontakt mit Mikroorganismen, Nahrung und auch potenziellen Krankheitserregern. Die verschiedensten Lebensmittel können in vielfältiger Weise auf den Darm und auf den gesamten Organismus wirken. Auch beim RDS ist daher die Ernährung ein weiterer Punkt, der bei den vielen Ansätzen zur Ursache und zur Therapie der Symptome bedacht werden muss. Viele Patienten/-innen mit einem Reizdarmsyndrom berichten von einer Verschlimmerung ihrer Verdauungsprobleme nach dem Essen oder durch gewisse Nahrungsmittel (Böhn et al., 2013).

In einer großen Umfrage unter Reizdarmpatienten/-innen wurden vor allem kohlenhydratreiche und fetthaltige Mahlzeiten, scharfe Gewürze wie Chili,

histaminreiche Speisen wie Käse, Wein oder Schweinefleisch und gewisse Früchte in Verbindung mit den individuellen Symptomen gebracht (Böhn et al., 2013).

Unter den RDS-Patienten/-innen klagen viele über eine oft selbst diagnostizierte Nahrungsmittelunverträglichkeit oder –allergie (Lea and Whorwell, 2005; Strobel, 1993). Besonders oft wird eine Fruktose- oder Laktoseunverträglichkeit genannt (Lee and Park, 2014). Die Datenlage dies bezüglich zeigt aber meist keine direkte Verbindung zwischen einer tatsächlich diagnostizierbaren Fruktose- und Laktose-Intoleranz und den Symptomen des Reizdarms (Evans et al., 1998; Parker et al., 2001).

Die von den Patienten/-innen selbst genannte Nahrungsmittelunverträglichkeit hat auch signifikante Auswirkungen auf deren Ernährung, obwohl meist kein Zusammenhang mit tatsächlich getesteten Unverträglichkeiten gefunden wurde (Monsbakken et al., 2006). Interessant ist dabei auch, dass bei Betroffenen welche selbst von Medikamenten- und/oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten berichten, häufiger die Diagnose einer funktionellen Magen-Darm Erkrankungen gestellt wird als die einer organischen (Bhat et al., 2002).

Dass hier eine Verbindung besteht, bestätigen auch die positiven Effekte verschiedener Diäten.

Eine Studie, in welcher bestimmte Lebensmittel besonders Milch und Getreide vermieden werden sollten, zeigte eine Verbesserung der Symptome bei 48 Prozent der Teilnehmer/-innen (Nanda et al., 1989). Auch andere Diätformen haben teils positive Wirkungen erzeugt. In den letzten Jahren hat besonders die Ernährung mit möglichst wenigen kurzkettigen und schlecht resorbierbaren Kohlenhydraten (engl. fermentable oligo-, di-, monosaccharides and Polyols, FODMAP-Diät) für Erfolge in der Behandlung des RDSs gesorgt (Gibson et al., 2013; Halmos et al., 2014). Die Idee dieser Ernährungsform gründet auf dem Vermeiden von kurzkettigen Kohlenhydraten, die aufgrund fehlender Enzyme, schlecht oder nicht absorbiert und verdaut werden können. Diese Oligo- und Monosaccharide führen im Dünndarm durch osmotischen „Wassereinzug“ ins Lumen zur Dehnung und folglich dann im Dickdarm zu verstärkter Darmgasbildung, ausgelöst durch bestimmte Bakterien (Iacovou et al., 2015; Marciani et al., 2010). Eine Verminderung dieser FODMAPs soll in Konsequenz die Darmgasbildung senken und damit auch die Symptome lindern.



Dass die Ernährung einen bedeutenden Faktor, sowohl für die Erhaltung der Gesundheit als auch in der Entstehung von Krankheiten darstellt, ist somit auch beim Reizdarm wahrscheinlich. Dennoch sind neue, gut geplante Studien wichtig um die Evidenz dafür zu stärken und klarere Empfehlungen aussprechen zu können. Wie groß die Rolle von anderen Umweltfaktoren ist, wird nun im nächsten Teil erklärt.

#### **1.4.10 Psychische und soziale Faktoren**

Stress kann sich psychisch und physisch in unterschiedlichen Formen auf den Körper auswirken. Die neuronale, endokrinologische und immunologische Reaktion gegenüber äußeren Reizen oder auch Empfindungen, soll die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im Organismus bewirken und das Überleben des Individuums sichern (Konturek et al., 2011; Perdrizet, 1997).

Schon weiter oben wurde angedeutet, dass Stress auch innerhalb der Brain-Gut Axis wirkt. Der Gastrointestinal-Trakt steht wie bereits gesagt über verschiedene Wege in wechselseitigem Kontakt mit dem ZNS, dem autonomen Nervensystem, dem enterischen Nervensystem und dem Immunsystem. Alle können auf die verschiedensten Stressoren reagieren. Damit kann die Motilität, die Sensitivität und die Sekretion im GI-Trakt durch die Wirkung von Stressreaktionen gestört werden (Konturek et al., 2011; Qin et al., 2014). Man fand im Tiermodell eine gestörte intestinale Barrierefunktion nach physischem oder psychischem Stress. Das könnte eventuell in Zusammenhang mit einer gesteigerten Aktivierung von Mastzellen oder bestimmten Rezeptoren des Corticotropin Releasing Hormone (CRH) stehen (Ramos et al., 2007; Teitelbaum et al., 2008).

Reizdarmpatienten/-innen gaben in einer Umfrage auch gehäuft belastende Erlebnisse in ihrer Vergangenheit an oder hatten als psychische Begleiterkrankungen eine Depression oder Angststörung (Jarrett et al., 2003; 1998; Son et al., 2009).

In einer prospektiven Studie konnten ebenfalls verstärkt psychische Komorbiditäten (Angststörung, sexueller Missbrauch) bei RDS-Patienten/-innen mit starken Symptomen und hoher rektaler Sensitivität gefunden werden (Guthrie et al., 2003).

In einer anderen Forschungsarbeit mit über 1000 Studenten/-innen konnte eine eindeutige Korrelation von RDS-Patienten/-innen und einem vermehrtem Auftreten einer generalisierten Angststörung, Neurotizismus und verstärkter Ängstlichkeit und Empfindlichkeit gegenüber viszerale Wahrnehmungen belegt werden (Hazlett-Stevens

et al., 2003). Mehrere Studien sehen auch eine Somatisierung von abdominellen Beschwerden als einen Punkt, der bei Reizdarmpatienten/-innen beachtet werden sollte(Arsiè et al., 2015; Koloski et al., 2006). So wurde auch umgekehrt ein direkter Zusammenhang zwischen einer diagnostizierten Somatisierungsstörung und reizdarmähnlichen Problemen entdeckt(North et al., 1996).

Auch die Motilität und Sensibilität des Darms wurde in Bezug zu den psychischen „Rahmenbedingungen“ bei RDS-Patienten/-innen erforscht.

So fand man weniger eine nervale Überempfindlichkeit, als eher die Neigung der untersuchten Reizdarmpatienten/-innen Schmerzen früher zu äußern als die Personen der Vergleichsgruppe(Dorn et al., 2007). Dem gegenüber konnte auch dargestellt werden, dass Reizdarmpatienten/-innen unter mentalem, auditorischem Stress eine erhöhte rektale Sensitivität bei Dehnungsreizen haben(Posserud et al., 2007).

Interessanterweise wurde unter Veteranen/-innen, welche im Golfkrieg oder im Kosovo im Einsatz waren, gehäuft funktionelle Magen-Darmbeschwerden und auch neuropsychologische Störungen gefunden(Wang et al., 2015).

Knight *et al.* untersuchten die familiären Verhältnisse von 230 RDS-Patienten/-innen und konnten nachweisen, dass die Reizdarmsymptome wiederum unabhängig von psychischen Erkrankungen sind. Sie berechneten aber eine stärkere Korrelation von Drogen-oder Alkoholmissbrauch(Knight et al., 2015).

Die wahren Hintergründe der nachweisbaren Wechselwirkungen von Traumata, Stress und Angst und dem Gastrointestinal-Trakt sind noch nicht vollständig geklärt. Dennoch mehren sich die Studien, welche eine Interaktion von Gehirn und Darm, und den daraus entstehenden langfristigen Folgen für die Personen nachweisen.

Wichtig zu bedenken sind diese Forschungsergebnisse bei der Diagnostik und Therapie des Syndroms, mit der Konsequenz einer möglicherweise auch notwendigen psychosomatischen, eventuell auch psychotherapeutischen interdisziplinären Zusammenarbeit(Gündel and Storr, 2004).

Aufgrund der beschriebenen vielgestaltigen und teilweise noch unklaren Pathologie und der komplexen, noch weitestgehend unverstandenen Brain-Gut Axis im Zentrum, ist die weitere Erforschung der pathophysiologischen Ursachen des Reizdarmsyndroms wichtig und notwendig. Ein besseres Verständnis der Auslöser kann in Folge auch für eine präzisere Diagnosestellung und Therapiegestaltung sorgen. Anzumerken ist noch, dass

die aufgeführten Studien, nur einen kleinen Teil der Forschungsansätze zur Ätiologie des RDSs darstellen. Insgesamt geben die genannten Punkte aber die wichtigsten und am besten untersuchten Hintergründe des RDSs wieder.

### 1.5 Klinik und Symptomatik

Während der Erörterung von Definition und Pathogenese des Reizdarms wurden schon die wichtigsten Symptome dieses Krankheitsbildes genannt. Die Einteilung in verschiedene Subgruppen orientiert sich daher an den Stuhlgewohnheiten und der Stuhlform. Sie soll zur Übersicht nochmals kurz genannt werden.

Der für diese Studie interessante Teil der Reizdarmpatienten/-innen stellt die Diarrhoe-dominanten Form (RDS-D) dar. Je nach Untersuchung zur Prävalenz einzelner Subgruppen sind die Angaben unterschiedlich. In einer Umfrage war der Anteil an RDS-D Patienten/-innen etwa gleich groß, wie der der Obstipations-dominanten Form (RDS-O)(Talley et al., 1991). Die dritte Gruppe enthält alle Personen, welche eine alternierende oder gemischte Stuhlgangs-Symptomatik haben. Sie können keiner der dominanten Subgruppen zugeordnet werden. Bezeichnet wird diese Gruppe als RDS-Mixed oder Alternierend (RDS-M /A). Hier ist der Anteil der RDS-Patienten/-innen möglicherweise relativ hoch, da sich bei vielen die Symptomatik im Laufe der Zeit wandelt. Am häufigsten wechseln sie in die alternierende Symptomgruppe(Halder et al., 2007; Lacy et al., 2015). Die genaue Prävalenz der Subgruppen ist aber unklar(Layer et al., 2011).

In einer Untersuchung zur Prävalenz von Hungin *et al.* waren abdominelle Schmerzen die häufigste Beschwerde der RDS-Patienten/-innen(Hungin et al., 2005).

Als weitere gastrointestinale Symptomatik berichten Patienten/-innen mit Reizdarm von der bereits beschriebenen Veränderung des Stuhlgangs, abdomineller Distension, Blähungen, Dyspepsie und Nausea oder gastro-ösophagealen Reflux Symptomen(Lovell and Ford, 2012c; Ringel et al., 2009; Soares, 2014).

Auch extraintestinal können bei RDS-Patienten/-innen gewisse Begleiterkrankungen erkennbar werden. Besonders psychische Komorbiditäten treten häufiger auf, zum Beispiel Angststörungen oder Depressionen(Bonavita and De Simone, 2008; Rusu and Dumitraşcu, 2015). Aber auch Fibromyalgie, primärer Kopfschmerz oder Asthma bronchiale treten öfter mit einer RDS-Symptomatik auf(Riedl et al., 2008; Soares, 2014; Soares et al., 2013). Bei einer weiteren Langzeitstudie über vier Jahre mit 114 RDS-

Patienten/-innen, konnten Rusu *et al.* zeigen, dass auch Hämorrhoiden, Dyslipidämie und Fibromyalgie im Verhältnis oft als Nebendiagnosen vorlagen(Rusu and Dumitraşcu, 2015).

### **1.6 Die Diagnosestellung des Reizdarmsyndroms**

Bei genauerem Studium der möglichen Pathologien, die zu einer chronischen und multidimensionalen Erkrankung wie dem Reizdarmsyndrom führen, fällt auf, dass eine einheitliche und evidenzbasierte Erklärung dafür wünschenswert wäre. Dennoch liegt die Genese dieser funktionellen Störung in vielen verschiedenen Bereichen und eine genaue Ursachenfindung kann damit herausfordernd oder diffizil sein.

Da momentan auch für die Diagnose kein Gold-Standard existiert, gilt es zu versuchen sich möglichst wissenschaftlich fundiert der Diagnosestellung anzunähern(Lacy *et al.*, 2015). Für viele praktizierende Ärzte/-innen stellt die Diagnose aber ein Problem oder zumindest eine Herausforderung dar(Chang and Talley, 2011; Jones and Lydeard, 1992; Lovell and Ford, 2012b; Soares, 2014).

Die Erkrankung wird häufig als reine Ausschlussdiagnose angesehen oder bei fehlenden positiven organischen, laborchemischen oder biologischen Ergebnissen als „psychisch“ bedingt betrachtet(Drossman, 2005; Mearin and Lacy, 2012; Tanaka *et al.*, 2011).

Durch die Häufigkeit der Erkrankung, den eingeschränkten Alltag der Betroffenen, die unterschiedliche Zusammensetzung der Patienten/-innen, die wechselhafte Symptomatik und das unterschiedliche Wissen der Behandelnden, ist die sichere Diagnosestellung erschwert, aber umso wichtiger(Soares, 2014). Die Befürchtung der Behandelnden eine organische Erkrankung nicht erkannt zu haben, führt auch häufig zu einer vermehrten Ausschluss- oder Überdiagnostik, was in Folge auch das Gesundheitssystem belastet(Häuser *et al.*, 2012; Müller-Lissner and Pirk, 2002).

Aktuell steht als Basis daher die gute und ausführliche Anamnese am Anfang der Diagnosestellung, um dann in Folge eine gezielte körperliche Untersuchung machen zu können, welche auch eine digital rektale Untersuchung beinhalten sollte(Häuser *et al.*, 2012). Genau nachfragen sollte man nach Art, Dauer und Intensität der Symptome, sowie nach der Entstehung, möglichen Auslösern (z.B. Gastroenteritis) und je nach Beschwerden auch nach bestimmten Alarmzeichen(Layer *et al.*, 2011). Manche Autoren sehen auch die Anwendung von Symptomtagebüchern für entscheidend an, um so die

Orientierung und auch Objektivierung für Patient/-in und Behandelnden zu vereinfachen(Layer et al., 2011; Soares, 2014).

Grundsätzlich sollte diese Ausgangs- oder Basis-Diagnostik stattfinden. Eine Laboruntersuchung mit Blutbild, CRP, BSG, TSH und Urinstatus wird empfohlen(Häuser et al., 2012). Die Abdomen-Sonographie gilt als wenig sensitiv für die Diagnostik eines Reizdarms, ist aber besonders für einige Ausschlussdiagnosen und das Gefühl der Sicherheit beim Patienten/-in wichtig und sollte daher durchgeführt werden(Layer et al., 2011). Frauen wird bei neuauftretener Reizdarmsymptomatik, wegen vergleichbarer Erstsymptome beim Ovarialkarzinom, eine gynäkologische Abklärung empfohlen(Goff, 2012; Hamilton et al., 2009). Um aber kosteneffizient arbeiten zu können und auch für keine übertriebene Verunsicherung des Patienten/-in zu sorgen, sollte eine Überdiagnostik möglichst vermieden werden.

Wenn anamnestisch die vom Patienten/-in genannten Symptome mit der Definition des Reizdarmsyndroms übereinstimmen dann kommen die Rom Kriterien zum Einsatz.

Dies sind rein symptomgebundene Eigenschaften, welche bei fehlenden „Red Flags“ („Alarmzeichen“) oder anderen patientenbezogenen Besonderheiten erfüllt sein müssen, um die Diagnose sichern zu können(Drossman and Dumitrascu, 2006; Vanner et al., 1999).

Es liegen verschiedene Meinungen vor, was die Dauer der Symptomatik anbelangt.

In den unten präsentierten Rom III Kriterien wird von mindestens drei Monaten gesprochen (siehe Abb. 2), in einem Artikel von Bokic *et al.* 2015 wird eine Spanne von mindestens sechs Monaten angeführt(Bokic et al., 2015).

Wichtig bleibt aber auf Hinweise für andere Ursachen einer chronischen Veränderung der Darmfunktion zu achten. Diese so bezeichneten „Red Flags“ sollten besonders dem Erkennen der Notwendigkeit einer gezielten Ausschlussdiagnostik dienen und können bei negativen Befunden auch zur Beruhigung des/der Patienten/-in führen(Soares, 2014).

Als „Red Flags“ gelten zum Beispiel typische Reizdarmsymptome in Verbindung mit erhöhten Entzündungszeichen oder gestörtem Elektrolythaushalt im Labor, unklarer Gewichtsverlust, Anämie, Blut im Stuhl, Fieber, nächtlicher abdomineller Schmerz, ein Alter über 50 Jahre oder eine positive Familien-Anamnese für ein kolo-rektales Karzinom oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen(Soares, 2014). Sollten einer oder auch mehrere dieser Umstände zutreffen, ist eine gezielte und zügige Differentialdiagnostik

durchzuführen. In der Vergangenheit verstanden viele Ärzte/-innen die Diagnose des Reizdarmsyndroms als reine Ausschlussdiagnose, was die Folge hatte, dass sehr viel technischer und finanzieller Aufwand betrieben wurde (Lacy et al., 2015).

Für die Patienten/-innen ist eine schnelle und sichere Diagnosestellung aber von Vorteil, denn hiermit wird ein gewisse Sicherheit und Klarheit geschaffen. Außerdem stärkt dies auch die Arzt-Patienten Beziehung, was besonders beim Reizdarmsyndrom von Bedeutung zu sein scheint (Holmes and Salter, 1982; Ilnyckyj et al., 2003; Layer et al., 2011).

Die Rom-Kriterien sollen nicht nur für Mediziner und Forscher eine Richtlinie und Diagnosehilfe sein, sondern auch den Patienten/-innen eine Orientierung geben. Daher muss das Ziel der Kriterien sein, eine möglichst vollständige Erfassung der individuellen Symptome, der möglichen Auslöser und Begleitumstände zu bewerkstelligen. Gleichzeitig sollen sie aber auch die nötige Anwendbarkeit und Praktikabilität in Klinik und Praxis ermöglichen (Rome Foundation Inc., 2015).

Die Anwendung der Kriterien ist die aktuell empfohlene, die am meisten verwendete und am besten untersuchte Methode mit welcher, bei gründlicher Abklärung anderer Ursachen, ein Reizdarmsyndrom diagnostiziert werden kann (Layer et al., 2011).

Wenn diese Punkte erfüllt sind und keine der oben genannten Befunde für eine organische Grunderkrankung zu finden sind, dann kann die Diagnose Reizdarmsyndrom sicher gestellt werden (El-Serag et al., 2004; Harvey et al., 1987; Svendsen et al., 1985).

In dieser hier vorliegenden Studie zu Neu-P11 und dessen Wirkung beim RDS-D wurden die Rom III Kriterien von 2006 verwendet (siehe Abb. 2 und 6).

Diese erreichten bei einer Validierung von Whitehead *et al.* eine Spezifität von etwa 70 Prozent und eine Sensitivität von 40 bis 90 Prozent. Eine Verbesserung konnte durch das Beachten von Alarmzeichen und mit der Zunahme an ärztlicher/medizinischer Erfahrung des Behandelnden erreicht werden (Whitehead and Drossman, 2010).

**Die Rom III Kriterien**

Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abdom. Schmerzen od. abdom. Unwohlsein in Kombination mit mind. 2 der folgenden Faktoren

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz

**Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:**

1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag),
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig),
3. mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen,
4. gesteigerter Stuhldrang,
5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung,
6. perianaler Schleimabgang,
7. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension.

**Abbildung 2:** Rom III Kriterien. *vgl.* (Layer et al., 2011; Longstreth et al., 2006)

Beim individuellen Verdacht auf entzündliche Darmerkrankungen oder Tumoren und bei Patienten über 50 Jahre ist die Koloskopie bzw. die Ileokoloskopie aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität empfohlen (Akhtar et al., 2006; García Rodríguez et al., 2000; Layer et al., 2011).

Eine prospektive Fall-Kontroll Studie zur Bedeutung der Koloskopie bei RDS-Patienten/-innen fand beispielsweise kein erhöhtes Auftreten von strukturellen Anomalien oder Veränderungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die mit am häufigsten endoskopischen Auffälligkeiten waren Hämorrhoiden, Polypen und Divertikel. Eine kleinen Anzahl an RDS-Patienten/-innen (1,5%) hatte nachweislich eine mikroskopische Kolitis (Chey et al., 2010).

So empfiehlt die Task Force IBS des American College of Gastroenterology bei jungen Patienten/-innen unter 50 Jahren und ohne Alarmzeichen keine routinemäßige Koloskopie (American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome et al., 2009).

Trotz vielen Versuchen, einen biologischen oder strukturellen Unterschied als möglichen Biomarker zu finden, kann noch keine derartige Technik sicher und mit Evidenz angewendet werden (Layer et al., 2011).

Einige der vielen möglichen Methoden, die bereits erprobt wurden, sollen zur Veranschaulichung kurz genannt werden. Die Suche bezieht sich auf serologische, fäkale, psychologische oder strukturelle, also histologische Marker.

In Blut- und Laboruntersuchungen wird teilweise eine Zöliakie-Diagnostik (AK-Tests mit Ig-A/IgG Auto tTG-AK) bei Reizdarmsymptomen gemacht. Die Datenlage und Empfehlungen hierbei sind allerdings kontrovers und widersprüchlich(Lacy et al., 2015).

Viele andere serologische Parameter, beispielsweise verschiedene Zytokine, wurden in einem Review von Chira *et al.* untersucht. Insgesamt konnte aber noch keine sichere Anwendung dieser Blut-Biomarker bei der Diagnosefindung nachgewiesen werden(Chira and Dumitrascu, 2015; Layer et al., 2011). Lembo *et al.* hatten eine relativ hohe Spezifität bei der Differenzierung von RDS- und Nicht-RDS-Patienten/-innen (88%) nur durch die Bestimmung von zehn ausgewählten Serumwerten gefunden. Die Sensitivität erreichte jedoch nur 50 Prozent(Lembo et al., 2009). Fäkales Calprotectin konnte in einer Untersuchung mit 602 RDS-Patienten/-innen, in welcher auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins bestimmt wurden, mit einer Sensitivität von fast 89 Prozent und einer Spezifität von 79 Prozent eine organische Ursache von der einer nichtorganischen/funktionellen Störung unterscheiden. Die Odds Ratio für das Erkennen einer organischen Erkrankung durch fäkales Calprotectin war bei 27,8 ( $p < 0,001$ )(Tibble et al., 2002). Daraus geht eine vielfach höhere Wahrscheinlichkeit hervor, mit diesem Parameter einer organische von einer nichtorganischen Erkrankung unterscheiden zu können. Der Marker konnte bei der Erkennung entzündlicher Darmerkrankungen speziell bei Kindern eine hohe Sensitivität (70%) und Spezifität (93%) erzielen. Falsch negative Ergebnisse waren insbesondere mit Zöliakie assoziiert(Carroccio et al., 2003).

In Stuhlproben kann besonders bei akuter Diarrhoe, die seit weniger als vier Wochen vorliegt, eine Erregerdiagnostik bezüglich einer Infektion mit Bakterien oder Parasiten veranlasst werden. Beim Reizdarmsyndrom vom Diarrhoe-dominanten Typ wird dies als Standarddiagnostik nur eingeschränkt empfohlen. Denn es sollten hier erstens keine Entzündungszeichen im Blut und zweitens auch ein chronischer Durchfall mit einer Dauer von über vier Wochen vorhanden sein(Lacy et al., 2015). Dennoch kann dies zur Abgrenzung einer infektiösen Ursache fallbezogen gemacht werden.



Bei der Suche nach histologischen oder strukturellen Unterschieden konnten wenige Auffälligkeiten gefunden werden. Die einzigen signifikanten Unterschiede bei Koloskopien von 466 RDS- und 450 Nicht-RDS-Patienten/-innen waren Schleimhaut-Erytheme und Ulzerationen(Chey et al., 2010).

Chromogranin A, ein Marker für endokrine Zellen und Tumore, konnte in mehreren Studien, in unterschiedlichen Anteilen des Darms bei Reizdarmpatienten/-innen, in signifikant reduzierter Dichte nachgewiesen werden. Die Serumwerte des Markers zeigten dagegen keine Veränderung verglichen mit denen der gesunden Kontrollpatienten/-innen(El-Salhy et al., 2010).

Ein anderes physiologisches Instrument, das zur Beurteilung hinzugezogen werden könnte ist die intestinale Transitzeit. Radio-Isotope zeigen mit dieser Technik die Transitzeiten im Magen-Darm Trakt an. Damit wäre eine Aussage über die Darmmotilität als Referenzwert möglich. Diese Art der Diagnosefindung ist jedoch relativ teuer, aufwändig und in gastroenterologischen Praxen selten vorhanden(Spiller, 2011).

Im Teil zur Pathophysiologie wurde schon die Bedeutung der Psyche beim RDS erörtert. Gehäuftes Auftreten von Depression oder Somatisierungsstörungen beim RDS sind einige der Faktoren, welche beachtet werden müssen. Dass eine bidirektionale Verknüpfung zwischen psychischen und gastrointestinalen Erkrankungen besteht wurde schon mehrfach beschrieben. Bei dem Teil der Reizdarmpatienten/-innen, welche ein/e Arzt/Ärztin aufsuchen, wird der Anteil an psychischen Begleiterkrankungen auf bis zu 90 Prozent geschätzt(Jarrett et al., 1998; Layer et al., 2011; Walker et al., 1990; Young et al., 1976). Deswegen ist es als behandelnde/r Arzt/Ärztin sinnvoll psychosomatische Grundkenntnisse gewährleisten zu können, auch mit dem Hinblick auf eine bessere Diagnostik, eine verbesserte Arzt-Patienten Beziehung und höherem Therapieerfolg. In schweren Fällen des Reizdarmsyndroms mit diagnostizierten psychischen Komorbiditäten wird bei der Therapie auch eine interdisziplinäre Herangehensweise empfohlen(Gündel and Storr, 2004; Häuser et al., 2012).

So fanden etwa Labus *et al.* eine Korrelation von gastro-intestinal spezifischer Ängstlichkeit, gemessen mit dem Visceral Sensitivity Index (VSI) und den Symptomen des Reizdarms(Labus et al., 2007). Patienten/-innen mit einem Reizdarmsyndrom neigen dazu Gefühle schlecht ausdrücken zu können, sie rein auf den Körper zu beziehen und tendieren zur Gefühlslegasthenie (Alexithymie). Es konnte auch eine positive Relation

zwischen der Schwere von Reizdarmsymptomen und dem Defectiveness Schema gefunden werden. Dies bedeutet eine verzerrte Eigensicht der Betroffenen, in der sich die Personen minderwertig und fehlerhaft fühlen(Phillips et al., 2013).

Welche Marker oder „Instrumente“ am geeignetsten zur Diagnose sind hat eine andere Studie hinterfragt. Psychologische Untersuchungen, wie etwa der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Patient Health Questionnaire-15 konnten besonders in Zusammenschau mit Biomarkern (z.B. mehrere serologische Marker) eine gute Unterscheidung von Gesunden und RDS-Patienten/-innen erreichen. Eine Mitbeachtung von gewissen psychologischen Voraussetzungen, am ehesten Stimmung, Stress und Angst könnte die Diagnosestellung verbessern und auch bei der individuellen Behandlung von Betroffenen helfen(Jones et al., 2014).

Auch die Frage nach persönlichen Belastungen, Stress in der Familie oder/und im Beruf und nach Kindesmissbrauch sollte bei Verdacht erfolgen, da hier in mehreren Studien der Nachweis für einen Zusammenhang mit RDS-Beschwerden gebracht wurde(Drossman et al., 2011; Kendall-Tackett, 2000). Hierbei ist auf die eine empathische, zurückhaltende und individuelle Anamneseführung zu achten.

Die Verknüpfung von biologischen, symptomgebundenen und psychischen Faktoren, zur Erkennung dieses Syndroms könnte zukünftig eine Verbesserung der aktuellen Möglichkeiten erbringen.

### **1.7 Therapie des Reizdarmsyndroms**

Bei der Behandlung des RDS ist eine bestimmte Basistherapie sinnvoll, die für alle Patienten/-innen gelten kann. Im Anschluss steht dann die individuelle Weiterentwicklung eines Therapieplans, der mit jedem/jeder Patienten/-in im Einzelnen erörtert werden sollte(Häuser et al., 2012).

Für eine korrekte Behandlung des Reizdarmsyndroms, sollte jeder/jede Patienten/-in möglichst genau über die Erkrankung aufgeklärt werden. Dabei ist nach Ausschluss anderer oder organischer Ursachen für die Symptomatik auch die Tatsache entscheidend, dass das RDS eine ungefährliche Erkrankung ist(Storr, 2014).

Einige der momentan möglichen und anerkannten Behandlungsoptionen sollen im Anschluss nach Hauptsymptomen und nach Wirkprinzip unterteilt dargestellt werden.

Generell gilt dabei auf die individuellen Bedürfnisse und Probleme des Patienten/-in einzugehen, mit dem Ziel einer umfassenden Therapie. Für diese Studie zu Neu-P11 wurden nur Patienten/-innen mit der Diarrhoe-dominanten Form gesucht. Daher wird im Folgenden auf die Therapieoptionen bei dieser Untergruppe etwas genauer eingegangen um auch einen Vergleich zur Wirksamkeit und Sicherheit der aktuellen Behandlungsalternativen zu haben.

### **1.7.1 Pharmakologische Therapiemöglichkeiten nach Symptomen**

#### **1.7.1.1 Diarrhoe und abdomineller Schmerz**

Ein wichtiger Transmitter und ein zentrales Hormon beim Reizdarmsyndrom, welches auch bei der Pathophysiologie schon genannte wurde, ist das Serotonin. Die Behandlung von chronischer Diarrhoe und abdominellen Schmerzen mit 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor-Antagonisten (Alosetron) erbrachte in mehreren klinischen randomisierten Studien (RCT) besonders bei weiblichen Teilnehmerinnen gute Erfolge (Camilleri et al., 1999; 2001). Das pharmakologische Prinzip baut auf einer Hemmung der gastrointestinalen Motilität und der Sekretion auf (Drossman et al., 2002; Soares, 2014).

Wegen seltenen Fällen von schwerer Verstopfung und ischämischer Kolitis wurde das Medikament Alosetron im Jahr 2000 in den USA vom Markt genommen, aber 2002 von der Food and Drug Administration (FDA) wieder eingeführt (Chang et al., 2006).

Aktuell kann das Arzneimittel in den USA unter strengeren Auflagen mit einer Einstiegsdosis von 0,5 mg/d, sowie nur bei Frauen mit einer schweren Form des RDS-D verschrieben werden (Layer et al., 2011). Ramosetron, ein anderer 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor Antagonist wirkte zum Beispiel in einem Vergleich mit Mebeverin, vor allem bei Männern mit RDS-D, genauso gut wie das Spasmolytikum (Lee et al., 2011).

Auch trizyklische Antidepressiva oder selektive Serotonin Re-uptake Inhibitoren (SSRI) können bei Diarrhoe und/oder abdominellen Schmerzen verschrieben werden (Chang, 2014; Lacy et al., 2015). Eine Studienanalyse von 2014 zur Effektivität von Antidepressiva und Psychotherapie beim RDS kommt zu der Schlussfolgerung, dass Antidepressiva wirksam sind. Amitriptylin in niedrigerer Dosis (10 mg/d) verbesserte in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 50 RDS-D Patienten/-innen die Stuhlform und das Empfinden einer unvollständigen Defäkation (Vahedi et al., 2008).

Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin sollten wegen der obstipierenden Wirkung vermehrt bei RDS-D verschrieben werden und SSRIs wie Fluoxetin eher bei der Obstipations-dominanten Form(Lacy et al., 2015). Es konnte für Amytriptylin, im Vergleich zu einem Placebo, auch eine Senkung der schmerzabhängigen Aktivität im anterioren Cortex cinguli, besonders während psychischem Stress, und bei Simulation von Schmerzen im Rektum, nachgewiesen werden(Morgan et al., 2005).

Ein systematisches Review von klinischen Studien, welche die Wirksamkeit von Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom untersuchten kommt zu dem Resultat, dass diese wirksam sind und auch eingesetzt werden sollten(Ford et al., 2014).

Eine andere Medikamenten-Gruppe, die angewendet werden kann, sind die Opiode. Loperamid z.B. wirkt verlangsamen auf die Darmmotilität, hemmt die Sekretion, vermehrt die Wasserabsorption im Darmlumen und kann dadurch häufig Nebenwirkungen wie etwa Verstopfung bedingen.

Schon lange werden sie deshalb bei der symptomorientierten Behandlung von Durchfallerkrankungen unterschiedlichster Auslöser eingesetzt(Baker, 2007). Loperamid ist ein  $\mu$ -Opioid Rezeptor-Agonist, der meist peripher wirkt und die Acetylcholinfreigabe hemmt(Ooms et al., 1984).

Das Medikament zeigte auch in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie positive Effekte bei der symptomgebundenen Behandlung von Reizdarmpatienten/-innen mit Diarrhö. Es bezweckte eine positive Veränderung der Stuhlkonsistenz, der Stuhlgangfrequenz und der Bauchschmerzen(Lavö et al., 1987). Als wichtigste Nebenwirkung ist die Obstipation zu nennen, welche durch eine angepasste Dosis und unter Berücksichtigung einer begrenzten zeitlichen Anwendung reguliert werden sollte(Lacy et al., 2015). Die Symptome der Diarrhoe ließen sich durch Loperamid bessern, die abdominalen Schmerzen konnten, laut einer systematischen Studienanalyse, durch das Medikamente nicht signifikant gelindert werden(Jailwala et al., 2000).

Der  $\kappa$ -Opioid Rezeptor-Agonist Asimadolin scheint ebenfalls über eine hemmende Wirkung auf die viszerale Sensitivität, positive Resultate bei Reizdarmpatienten/-innen zu haben. Für die weitere Anwendung dieser Medikamentengruppe, sollten dennoch mehr Studien erfolgen, um diese auch verifizierbar empfehlen zu können(Delvaux et al., 2004; Layer et al., 2011).

Bei der Behandlung der häufig auftretenden Bauchschmerzen wird schon seit langer Zeit auch zur Gabe von Spasmolytika wie Butylscopolamin, Otilonium Bromid, Pfefferminzöl oder Mebeverin geraten(Chang, 2014; Soares, 2014).

Diese Medikamentengruppe entfaltet seine Wirkung über die Hemmung muskarinerger oder cholinerg Rezeptoren oder des Kalziumeinstroms in die glatte Muskulatur des Magen-Darm Trakts. Dies bewirkt eine Abnahme der Kontraktionen und führt folglich zur Verringerung von abdominellen Schmerzen oder krampfartigen Beschwerden beim Reizdarm(Camilleri, 2013; Ford et al., 2008b; Layer et al., 2011).

Die anticholinergen Nebeneffekte wie etwa Harnverhalt, Mundtrockenheit, Sehstörungen oder Verwirrtheit gilt es bei Verschreibung zu bedenken. Hinzu kommt die uneinheitliche Methodik der Studien, die unterschiedlichen Endpunkte und die oft geringen Fallzahlen, die möglicherweise den wahren Effekt der Spasmolytika eingrenzen(Chang, 2014; Tack et al., 2006). Sie bleiben jedoch vor allem bei abdominellen, krampfartigen Bauchschmerzen das Mittel der Wahl und werden auch weitestgehend empfohlen(Layer et al., 2011).

Mit dem Hintergrund, dass eine mögliche Verbindung zwischen dem Auftreten von Reizdarmsymptomen und der mikrobiellen Besiedlung im Darm besteht, werden auch Probiotika eingesetzt(Parkes et al., 2008).

In dem systematischen Review-Artikel von Didari *et al.* wurden 9 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Wirksamkeit von Probiotika beim Reizdarmsyndrom eingeschlossen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bestimmte Bakterienarten/-kombinationen einen positiven Effekt bei abdominellen Schmerzen hatten und eine Verringerung der Schwere der RDS-Symptome im Allgemeinen erreichten(Didari et al., 2015). Die am häufigsten verwendeten Bakterienarten waren *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacteria* (Bb), *Lactis Bb-12*, *Lactobacillus* ssp. und *Saccheromyces boulardii*(Chang, 2014). Im Speziellen zeigten *Bifidobacteria infantis* gute Ergebnisse bei der Verringerung der Stärke der Beschwerden, jedoch nur in einer bestimmten Dosierung(Whorwell et al., 2006).

Wird die Evidenz der probiotischen Therapie etwas genauer hinterfragt, fällt Nachfolgendes auf.

Erstens sind die Studien, aufgrund der verwendeten verschiedenartigen Dosierung, wechselnden Arten bzw. Stämme der verwendeten Mikroorganismen und der

Unterschiede in den angewendeten Methoden, oft sehr heterogen. Des Weiteren liegen noch fast keine langfristigen Ergebnisse zu dieser Therapieoption vor (Layer et al., 2011; Mazurak et al., 2015).

Daraus entsteht ein Bedarf an gut geplanten Studien, einheitlicheren Methoden und an bestimmten Richtlinien zur Durchführung solcher Fragestellungen (Mazurak et al., 2015).

Auch das entgegengesetzte Vorgehen mit Antibiotika wie Rifaximin wird bei Diarrhoe und abdominalen Schmerzen untersucht. Rifaximin ist ein orales Antibiotikum, das im Darm fast nicht resorbiert wird. In einigen Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich eine Effektivität bei der Behandlung von Nicht RDS-O Patienten/-innen (Lacy et al., 2015). Es konnte bei einer Gabe von 550 mg dreimal täglich die allgemeinen Symptome verbessern und auch die Stuhlform, Blähungen und Bauchschmerzen wurden positiv verändert (Pimentel et al., 2006; 2011).

Laut der S3-Leitlinie von 2011 kommt für Rifaximin, trotz der teilweise hoffnungsvollen Ergebnisse, eine eher eingeschränkte Empfehlung bei der Therapie von RDS-Symptomen zu. Es kann jedoch eine Verordnung von Rifaximin in einer Dosis von 200 mg bis zu 3 mal täglich über 1-2 Wochen versucht werden (Layer et al., 2011).

Die nächste Gruppe an pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten sind die Gallensäure-Ionenaustauscher, wie Cholestyramin. Die Idee basiert auf Ergebnissen, welche eine verminderte Gallensäureabsorption im Ileum und Kolon als Auslöser von Durchfällen sehen (Aziz et al., 2015). In einer Metaanalyse zur Prävalenz von Gallensäure-Malabsorption bei der Diarrhoe-dominanten Form des Reizdarmsyndroms konnte bei 32 Prozent der RDS-D Patienten/-innen eine milde Form dieser Malabsorption gefunden werden. Ebenfalls wurde eine dosisabhängige Beziehung, zwischen Stärke der Malabsorption und dem Einsatz eines Gallensäurebinders wie Cholestyramin bestätigt (Wedlake et al., 2009).

Cholestyramin oder Colesevelam wirken über eine Anionen-Austauschfunktion oder binden Gallensäuren und hemmen damit die Aufnahme im Darm. Colesevelam konnte in einer kleinen Studie mit Diarrhoe-dominanten Patienten/-innen die Geschwindigkeit der Darmpassage verringern und veränderte die Stuhlkonsistenz im Vergleich mit einem Placebo (Odunsi-Shiyanbade et al., 2010).

Die wichtigsten Arzneimittel, für die Behandlung von Reizdarmpatienten/-innen mit den Hauptsymptom Diarrhoe oder abdominalen Schmerz, sind die oben genannten.

Einige weitere, meist experimentelle oder unbekanntere Medikamente, bei welchen die Studienlage oft sehr klein ist, sollen nur aufgelistet werden (siehe auch Abbildung 3).

Clonidin wird bei Hypertonus und auch bei Entzugssymptomen angewendet. Es ist ein Agonist am postsynaptischen  $\alpha$ -2 Rezeptor. Die Nebenwirkungen beinhalten neben einer vermehrten Müdigkeit auch anticholinerge Folgen am GI-Trakt, welche beim Reizdarm genutzt werden können. Diese möglicherweise tonusreduzierende Wirkung an den glatten Muskelzellen, erzielte in einer Placebo-kontrollierten Studie über einen Monat, eine signifikante Besserung bei RDS-D Patienten/-innen (Camilleri et al., 2003). Die Anwendung ist in Deutschland aber Off-Label-Use und bedarf der genauen Kontrolle der Indikation (Layer et al., 2011).

Nichtsteroidale Anti-Rheumatika (NSAR), Metamizol oder andere schmerz- und entzündungshemmenden Arzneimittel sollten vermieden werden. Eine eindeutige Überlegenheit von Schmerzmitteln konnte nur in wenigen Placebo-kontrollierten Studien gefunden werden, dies aber auch nur in Verbindung mit der Gabe eines Spasmolytikums (Layer et al., 2011; Mueller-Lissner et al., 2006).

Experimentell im Einsatz und in der Erprobung der klinischen Anwendung bei RDS-D oder RDS-A sind auch noch die folgenden Medikamente:

Der Benzodiazepin Rezeptor Agonist Dextofisopam (Leventer et al., 2008), Chloridkanal-Inhibitoren wie Crofelemer (Cottreau et al., 2012), das anit-inflammatorische Mesalazin (Corinaldesi et al., 2009) oder der Somatostatin-Rezeptor Agonist Octreotid (Bradette et al., 1994).

Die Ergebnisse von Melatonin in tierexperimentellen Versuchen und in klinischen Studien werden noch detaillierter betrachtet. Diese geben damit auch einen Teil der wissenschaftlichen Grundlage wieder, für die hier geschilderte Phase II Studie mit einem Melatonin-Rezeptor-Agonisten wie Neu-P11.

#### 1.7.1.2 Verstopfung/Obstipation und Blähungen

Obstipation definiert sich als eine harte Stuhlform, welche schwer auszuscheiden ist und einem Stuhlgang von weniger als dreimal pro Woche. Hinzu kommt häufig ein Gefühl der unvollständigen Defäkation (Longstreth et al., 2006).

Das Ziel der Therapie der Verstopfungs-dominanten Gruppe beinhaltet meist eine symptomorientierte Verbesserung der Stuhlkonsistenz, -form und der abdominalen

Schmerzen. Blähungen sind ein weiteres Problem von Reizdarmpatienten/-innen, dass sehr oft von Ihnen genannt wird(Iovino et al., 2014). Sie begleiten die Hauptsymptome wie Diarrhoe oder Obstipation in allen Untergruppen, werden aber im folgenden Abschnitt in Kombination mit der Obstipations-dominanten Form erklärt.

Die am häufigsten verwendeten Arzneimittel bei der Behandlung von chronisch obstipierten Patienten/-innen sind Laxanzien und/oder Ballaststoffe. Sie wirken meist über eine Wasserbindung im Darm und erhöhen das Volumen des Stuhls. Als Konsequenz wird der Stuhlgang weicher, die Darmeigenbewegung nimmt zu und der Stuhl ist leichter auszuscheiden.

Die gebräuchlichsten, sowie mit am meisten verschriebenen Substanzen sind Polyethylenglykol (Macrogol), Natriumpicosulfat oder lösliche Pflanzenstoffe wie Flohsamenschalen(Awad and Camacho, 2010; Chouinard, 2011; Layer et al., 2011; Ramkumar and Rao, 2005).

Leider ist die Datenlage zum wirklichen Effekt von Laxantien oder natürlichen Ballaststoffen bei der Therapie des RDS-O sehr minimal oder auch widersprüchlich. Es scheint Auswirkungen auf die Effektivität zu haben, ob lösliche oder unlösliche Ballaststoffe genommen werden. Lösliche wie Flohsamen waren im Vergleich besser, da unlösliche wie Weizenkleie die Symptome auch verschlechtern können. Insgesamt wird der wahre Effekt von Ballaststoffen als eher gering oder limitiert eingestuft, dies ist das Ergebnis zweier Metaanalysen(Bijkerk et al., 2004; Ford et al., 2008b).

Bei der Verschreibung von Quell- und Ballaststoffen sollte den Patienten/-innen mitgeteilt werden, dass es häufig zu vermehrter Gasbildung und Blähungsgefühlen kommen kann. Dies kann damit besonders bei Reizdarmpatienten/-innen den Behandlungserfolg eingrenzen. Weiterhin sollte Laktulose beim RDS nicht verschrieben werden, da vermehrt Darmgase entstehen können(American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome et al., 2009; Chang, 2014).

Lubiproston ist ein Chloridkanal-2 Aktivator, der am Darmepithel zur verstärkten Sekretion von Flüssigkeit, Schleim und Elektrolyten führt. Es wird schnell metabolisiert und hat eine geringe Bioverfügbarkeit(Lacy and Chey, 2009). Momentan ist es in den USA, Großbritannien und der Schweiz jedoch nicht in Deutschland, für die Therapie von chronische idiopathischer Obstipation und RDS-O zugelassen(Chang, 2014; Layer et al., 2011). In mehreren randomisierten Studien konnte ein positiver Effekt auf verschiedene



Symptome wie Stuhlkonsistenz oder die von den Patienten/-innen selbst beschriebene Wirksamkeit erkannt werden (Drossman et al., 2009; Johanson et al., 2008). Die Dosisempfehlungen für Frauen über 18 Jahren sind bei 8 µg zweimal täglich.

Lubiproston wird gut vertragen und die genannten Nebenwirkungen sind meist Übelkeit, Durchfall oder Kopfschmerzen (Lacy and Chey, 2009). In besonderen Fällen kann der Chloridkanal-Aktivator auch über internationale Apotheken in Deutschland bestellt werden. Die Anwendung empfiehlt die S3-Leitlinie aber nur eingeschränkt und in Ausnahmefällen, da noch keine offizielle Zulassung für Europa beantragt wurde (Layer et al., 2011).

Ähnlich ist die Lage bei Linaclotid, ein Agonist am Guanylat Cyclase C Rezeptor. Linaclotid wirkt über eine erhöhte Sekretion von Guanylin und Uroguanylin in das Darmlumen. Die Folge ist eine verstärkte Wasser- und Elektrolytverschiebung in den Dickdarm (Bryant et al., 2010). In einer größeren Studie mit 804 RDS-O Patienten/-innen wurde die Effektivität und Sicherheit des Medikaments getestet. Hier zeigte sich, über eine Studienzeit von mehr als sechs Monaten, im Vergleich zum Placebo eine signifikante Verbesserung der abdominellen Schmerzen, der Blähungen, der Stuhlform und Stuhlfrequenz (Chey et al., 2012). Für Linaclotid ist der Effekt bei der Behandlung des Obstipations-dominanten Reizdarmsyndroms, in mehreren Studien bewiesen worden. In den USA und in Europa ist der Guanylat-Cyclase C Agonist für die Behandlung von RDS-O bei Männern und Frauen in einer Dosierung von 290 µg einmal pro Tag zugelassen (Lacy et al., 2015). Die häufigste Nebenwirkung bei der Studie von Chey *et al.* war eine Diarrhoe (Chey et al., 2012). Manche Autoren fordern mit Bezug auf die deutliche Überlegenheit des Medikaments über das Placebo, eine Firstline-Therapie (Brenner, 2013).

Dem entgegen zu halten sind die hohen Kosten von etwa 900 US-Dollar pro Monat, was mehr für die Verwendung als Reservemedikament spricht (Wall et al., 2014). Für Deutschland wurde der Handel aufgrund eines fehlenden Zusatznutzen zu Vergleichstherapien und schwierigen Preisverhandlungen im Mai 2014 eingestellt (Borsch, 2014). Wie auch bei der Diarrhoe-dominanten Form mit Alosetron oder Ramosetron, wird auch beim Obstipations-dominanten RDS am Serotonin-Rezeptor geforscht. Tegaserod wirkt nicht-selektiv und partial-agonistisch am 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor. Dies führt zur Freigabe von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) aus den enterochromaffinen

Zellen und hat zur Folge die Erhöhung der Motilität und der Flüssigkeitsabgabe in den Darm.

Daraus resultiert eine leichtere Stuhlpassage und Ausscheidung(Chang, 2014; Kale-Pradhan and Wilhelm, 2007).

Für Tegaserod wurden aber kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Ischämie bzw. Arrhythmien geschildert. Diese könnten möglicherweise an der partiellen Aktivierung eines Kaliumkanals am Herzen liegen. Deshalb untersuchte man die Sicherheit des Medikaments in einer anderen Studie. Hier stellte sich heraus, dass je selektiver nur der 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor angesprochen wird, das kardiovaskuläre Risiko sinkt(Chang, 2014; Tack et al., 2012). Selektive 5-HT<sub>4</sub> Agonisten z.B. Prucaloprid wiesen in Placebo-kontrollierten Studien ähnlich wie Tegaserod, signifikante Effekte bei der Linderung von RDS-O Symptomen auf(Lesbros-Pantoflickova et al., 2004; Quigley et al., 2009; Tack et al., 2009).

Wegen dieser kardiovaskulären Adverse Events wurde Tegaserod erst vom Markt genommen und dann 2007 wieder eingeführt. Bei schweren Fällen des RDS-O und bei Frauen unter 55 Jahren mit einem minimalen kardiovaskulärem Risiko ist es nun in den USA unter strenger Indikationsstellung zugelassen(Tack et al., 2012). Prucaloprid kann eingesetzt werden. Die Verschreibung sollte aber auch nur in schweren Fällen und bei Nicht-Ansprechen von anderen, besser erprobten Behandlungsmöglichkeiten erfolgen(Layer et al., 2011).

Auch Probiotika und Antibiotika werden beim RDS-O eingesetzt. Die erwünschte antibiotische und probiotische Wirkung fußt auf einer bakteriellen Fehlbesiedlung oder einem Missverhältnis im Darmmikrobiom. Bei der Anwendung von Rifaximin oder Neomycin konnten bei Patienten/-innen mit Obstipation Vorteile im Vergleich zum Placebo gefunden werden. Eine randomisierte Doppelblindstudie fand zum Beispiel einen niedrigeren Grad ( $p=0,0042$ ) an Verstopfungsbeschwerden nach der zweiwöchigen Therapie mit Neomycin und Rifaximin(Pimentel et al., 2014). Es wird dabei vermutet, durch die orale Gabe der Antibiotika könnte die Methanproduktion von bestimmten Bakterien vermindert werden(Low et al., 2010).

Der Einsatz von Spasmolytika wird beim RDS-O auch empfohlen(Layer et al., 2011). In Studien konnte ein signifikanter Effekt von Butylscopolamin (+/- Paracetamol) oder

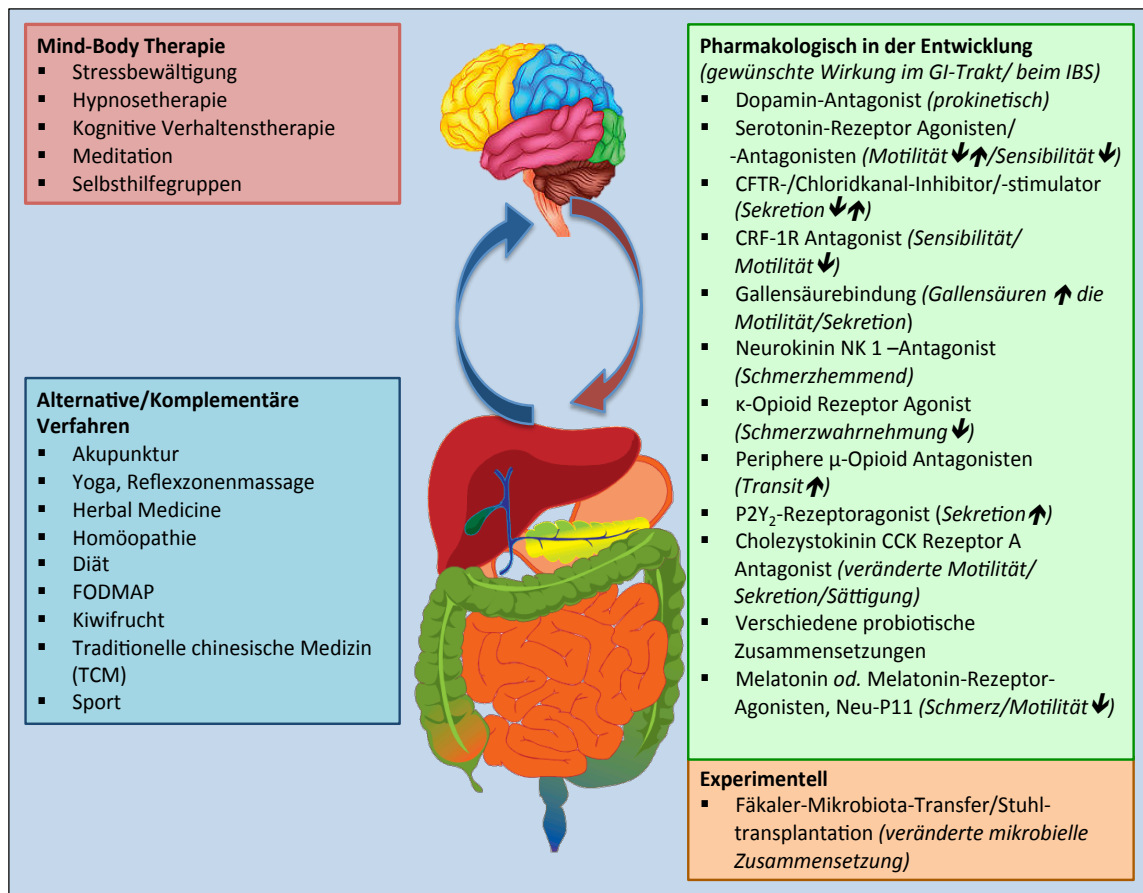
Mebeverin in Verbindung mit anderen Arzneimitteln wie Antidepressiva oder Probiotika gefunden werden (Rusu and Dumitraşcu, 2015; Schäfer and Ewe, 1990).

Bei den Probiotika gibt es mehrere metaanalytische Untersuchungsergebnisse, welche den Nutzen dieser Behandlungsoption bei RDS-D und RDS-O unterstreichen. Fast allen diesen Metaanalysen ist eine eingeschränkte Generalisierbarkeit der Studienresultate gemeinsam. Dies liegt erstens an den schon angesprochenen verschiedenen Bakterienarten die verwendet wurden. Und an den häufig angewendeten Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten, der allgemeinen Heterogenität der Methoden, den diversen Dosierungen und an der oft fehlenden Definition eines Therapie-Responders (Brenner et al., 2009; McFarland and Dublin, 2008; Whorwell et al., 2006).

Daher ist eine weitere Erforschung der Probiotika beim RDS sinnvoll. Hier sollten jedoch bestimmte Richtlinien und Regeln beim Studienaufbau bedacht werden, mit dem Ziel weniger Limitationen der Ergebnisse zu erzeugen und auch eindeutiger Empfehlungen aussprechen zu können (Layer et al., 2011; Mazurak et al., 2015). Eventuell wäre für dieses Ziel auch eine Vereinheitlichung/Standardisierung der Zusammensetzung von Probiotika wichtig.

Eine Therapie oder eine Kombinationstherapie mit gewissen Bakterien kann aber durchaus unternommen werden, da die Anwendung sicher ist und gewisse Mischungen/Mixturen an Bakterienarten (*Bifidobacteria* ssp., *Lactobacillus* ssp.,) positive Effekte gezeigt haben (Chang, 2014; Kajander et al., 2008).

Phytopharmaka wie STW-5 (Iberogast®) oder Padma-Lax erwiesen sich in Placebo-kontrollierten Studien auch bei der Therapie von RDS-O Patienten/-innen oder Blähungen in Verbindung mit dem Reizdarmsyndrom als wirksam (Madisch et al., 2004; Sallon et al., 2002). Die Anwendung dieser Kräutermischungen wird bei der Behandlung von Blähungen in Verbindung mit einem RDS mit einem Evidenzgrad B von der Leitlinie Reizdarmsyndrom 2011 empfohlen (Layer et al., 2011). Die pharmakologischen Alternativen, die zum Teil noch in tierexperimentellen Studien getestet werden und die Vielzahl an nicht-pharmakologischen Behandlungsoptionen werden in Abbildung 3 dargestellt. Im nächsten Abschnitt wird eine Übersicht über die vielen komplementären Ansätze bei der Therapie des Reizdarms gegeben.



**Abbildung 3:** Übersicht der alternativen Therapieformen und der sich in Entwicklung befindenden pharmakologischen Therapieoptionen und Methoden.

*FODMAP: fermentable oligo-,di-monosaccharids and polyols; GI: gastrointestinal; IBS: Irritable bowel syndrome κ/μ-Opioid: kappa/my Opioid-Rezeptor; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CRF-1R: Corticotropin releasing Factor Rezeptor typ1; P2Y<sub>2</sub> Rezeptor: purinerger/Purin- Rezeptor 2. vgl. (Brandt and Aroniadis, 2013; Camilleri, 2013; Chang, 2014; Chey et al., 2011; Eriksson et al., 2015; Hussain and Quigley, 2006; Layer et al., 2011; Shen and Nahas, 2009; Song et al., 2005; Zoller et al., 2015).*

### 1.7.2 Nicht-pharmakologische, alternative Therapien

Die bereits beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten stellen den Großteil der medikamentösen Optionen dar, die bei der Therapie des Reizdarmsyndroms zur Auswahl stehen. Nun sollen die weiteren Optionen, die bei der individuellen Gestaltung eines Therapiekonzepts für jeden/jede Patient/-in helfen können, knapp erklärt werden.

Die Ernährung und bestimmte Lebensmittel werden, wie bereits erläutert, von vielen Reizdarmpatienten/-innen als einer der wichtigsten Auslöser oder als Ursache für ihre Beschwerden gesehen(Bhat et al., 2002; Böhn et al., 2013; Lacy, 2015).

Daher haben sich unterschiedliche Diätformen bei der Behandlung und Linderung von RDS-Symptomen herausgebildet.

Die FODMAP-Diät (fermetabel oligo-, di-, monosaccharides and Polyols), bedeutet eine Verminderung der Aufnahme von kurzkettigen Kohlenhydraten durch die Nahrung. Unter anderem Fruktose, Glukose, Laktose und Polyole wie Sorbitol haben laut mehreren Untersuchungen negativen Einfluss auf die RDS-Beschwerden. Dies ist wahrscheinlich in kausaler Verbindung mit einer vermehrten Gasproduktion durch z.B. Bifidobacteria zu sehen(El-Salhy et al., 2012; Staudacher et al., 2012).

Eine Reduzierung von derartigen Kohlenhydraten (FODMAP) zeigte, in einer australischen Placebo-kontrollierten Studie, eine signifikante Verbesserung der globalen Beschwerden und im einzelnen von abdominellen Schmerzen, Blähungen und Flatulenzen(Halmos et al., 2014). Auch eine weitere Untersuchung konnte die positive Wirkung dieser Ernährung nachweisen. Hier besserten sich bei RDS-Patienten/-innen mit Laktose- oder Fruktose-Malabsorption die Symptome (z.B. Diarrhoe/Stuhlkonsistenz und Blähungen) nach Low-FODAMP Diät, ebenfalls signifikant(de Roest et al., 2013).

Die Compliance bei Patienten/-innen mit funktionellen Darmstörungen war in den Studien meist hoch. Jedoch ist eine gute Anleitung durch Diätexperten/Ernährungsberater und ein Atemtest zum patientenbezogenen Erkennen von Fruktose- oder Laktose-Unverträglichkeiten für den Erfolg der Behandlung wichtig(Gibson and Shepherd, 2010; Lacy et al., 2015). Insgesamt kann eine derartige Ernährungsweise empfohlen werden, obwohl wie sooft eine hohe Evidenz fehlt.

Eine weitere Diät beim Reizdarmsyndrom basiert auf der Vermeidung von Nahrungsmitteln auf welche Patienten/-innen mit einem hohen Titer an Immunglobulin G (Ig G) reagieren. In einigen Studien zeigten sich zum einen erhöhte Serumwerte für Ig G/Ig G4 Antikörper bei RDS-Patienten/-innen aufgrund bestimmter Nahrungsmitteln. Zum anderen konnte eine Linderung der Symptome in allen Subgruppen nach Vermeidung von Lebensmittel, die einen hohen Titer bedingen (z.B. Weizen, Rind- und Schweinefleisch), erzielt werden(Atkinson et al., 2004; Zar et al., 2005).

Eine solche Vermeidungs-Diät kann bei einer fehlenden Verbesserung durch die bekannten Medikamente und bei Beachtung der Gefahren einer Mangelernährung durchgeführt werden (Layer et al., 2011).

Die dritte Möglichkeit, durch Ernährung eine positive Wirkung auf die Symptome zu erlangen, besteht in einer Vermeidung von Gluten. Glutenfreie Diät erzielte in einer randomisierten Studie mit RDS-D Patienten/-innen, bei welchen eine Zöliakie/glutensensitive Sprue ausgeschlossen wurde, positive Ergebnisse. Hier fand man auch eine genetische Prädisposition, bei welcher die gefundenen Resultate noch signifikanter waren (Vazquez-Roque et al., 2013).

Insgesamt bietet das Gebiet der Ernährungsumstellung oder der Diät ein sehr großes Spektrum. Hier ist es wichtig auf die individuellen Gegebenheiten und den anamnestischen Hinweisen jedes/r Patienten/-in einzugehen und die Therapie anzupassen.

Aber auch eine Umgestaltung des Alltags kann sich positiv auswirken. So konnte etwa in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 76 Teilnehmern/-innen, durch mehr körperliche Aktivität (z.B. Radfahren, Spazierengehen) auf lange Sicht eine signifikante Besserung der RDS-Symptome und der psychischen Begleitbeschwerden erreicht werden (Johannesson et al., 2015).

Zu den nicht-pharmakologischen Therapieansätzen, zählen eine Vielzahl an alternativen, komplementären und psychologischen Verfahren. Reizdarmpatienten/-innen suchen gleichzeitig häufig Hilfe im Bereich der Alternativmedizin und Komplementärmedizin (Chang, 2014; Kong et al., 2005). Es soll aus dieser großen Auswahl an komplementären Ansätzen kurz auf drei Möglichkeiten eingegangen werden, die bei der Therapie des RDSs unterstützend versucht werden können und Erfolge gezeigt haben.

Das sind einmal die Akupunktur, die darmbezogene (engl. „gut-directed“) Hypnotherapie und die Homöopathie.

Mit Akupunktur, als wichtiger Teil der traditionellen chinesischen Medizin, sollen gewisse neuronale und humorale Effekte im Körper verstärkt, gehemmt oder geregelt werden. Dies kann zu einer Normalisierung oder Veränderung von Schmerzempfindung, gastrointestinalen Eigenbewegungen und des Serotoninstoffwechsels führen (Takahashi, 2006; Wu et al., 2010). In einem Review zum Effekt von Akupunktur bei

gastrointestinalen Krankheiten wurde ein signifikanter Placebo-Effekt aber keine nachweisliche Wirkung der Therapieform in den meisten Studien gefunden (Manheimer et al., 2012; Schneider et al., 2006). Zur zusätzlichen Anwendung kann dennoch geraten werden, da die Therapie sicher ist und die Lebensqualität der Betroffenen sich meist verbessert (Schneider et al., 2007).

Die Homöopathie versteht sich, nach dem Begründer S. Hahnemann von 1796, als Therapie die den ganzen Körper im Sinne des Ähnlichkeitsprinzips behandelt. Der Auslöser einer Erkrankung in einem gesunden Körper wird auch als Heilmittel dieser Krankheit angesehen (Fisher, 2012).

In Großbritannien wird momentan eine große dreiarmlige Studie mit je fünf Sitzungen durchgeführt. Es werden die konventionelle, also die anerkannte Therapie, die Homöopathie plus die konventionelle und das unterstützende Zuhören (engl. „supportive Listening“) plus die konventionelle Therapie miteinander verglichen (Peckham et al., 2012). Erste Resultate zeigen, bei jedoch geringen Fallzahlen, eine bessere Wirkung in der Homöopathie plus konventionell Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit nur konventioneller Behandlung (Peckham et al., 2014). Wie auch bei einigen anderen ergänzenden Therapien, kann eine homöopathische, supportive Behandlung dem allgemeinen Wohlbefühl von Reizdarmpatienten/-innen dienen.

Dies gilt auch für die Hypnotherapie. Darunter versteht man das Erreichen eines Zustands, der maximalen Entspannung oder Trance, in dem sich dann die Aufmerksamkeit wie auch die Wahrnehmung des/der Patienten/-in verändert. Dies kann durch verbale oder andere Reize ausgelöst werden. Das Selbstbewusstsein wird gestärkt und es werden Stressbewältigungsfähigkeiten geübt. Sehr wichtig ist, dass die Therapie auf die individuellen Symptome des/der Patienten/-in abgestimmt wird. Tägliches Üben ist für den Erfolg sehr wichtig. Die Behandlung ist sehr an die Erfahrung des Praktizierenden gebunden (Eriksson et al., 2015; Whorwell, 2006). Auf den Darm fokussierte/gerichtete Hypnosetherapie zeigte in einigen Studien gute Erfolge bei RDS-Patienten/-innen. Miller *et al.* fanden in einer prospektiven Studie mit 1000 Patienten/-innen (Rom II positiv), welche jeweils zwölf Hypnotherapiesitzungen in drei Monaten bekamen, eine signifikante Reduzierung des IBS Severity Scoring Systems (IBS SSS) und eine Verbesserung auch weiterer nicht darmbezogener Symptome Scores (Quality of Life, Anxiety and Depression Scales) (Miller et al., 2015). Auch schon eine frühere Studie mit

knapp 200 RDS- Patienten/-innen konnte diese positiven Wirkungen und die Sicherheit der Hypnosetherapie auch über einen längeren Zeitraum von bis zu sechs Jahre unterstreichen(Gonsalkorale et al., 2003).

Diese alternativen Therapien können unterstützend und lindernd auf die multifaktoriellen Ursachen und vielschichtigen Symptome dieses Syndroms wirken. Sie sollte aufgrund der relativ hohen Akzeptanz durch RDS-Patienten/-innen bei der patientenbezogenen Behandlung mit berücksichtigt werden. Trotz oft geringer Evidenz und dem wahrscheinlich hohen Placebo-Effekt kann bei Patienten/-innen, die wenig oder schlecht auf konventionelle, pharmakologische Therapien ansprechen, eine der alternativen Methoden zusätzlich versucht werden(Chang, 2014; Hussain and Quigley, 2006). Die positiven Ergebnisse der Hypnosetherapie oder andere Interventionen wie z.B. Hilfe zur Selbsthilfe(Robinson et al., 2006) oder Verhaltenstherapie(Li et al., 2014), welche auch die psychischen Begleitumstände der Patienten/-innen stärker miteinbeziehen und behandeln, zeigen die zentrale Bedeutung der Brain-Gut Axis und die der psychosomatischen Komponente. Eine individuelle Kombinationstherapie aus pharmakologischen und alternativen Behandlungsmöglichkeiten kann daher sinnvoll sein, da sich hieraus positive Synergien entwickeln können.

Abschließend sind sowohl bei pharmakologischen als auch bei nicht-pharmakologischen Therapieformen auch zukünftig gut geplante und aussagekräftige Studien notwendig. Vor allem mit dem Ziel die Pathophysiologie noch besser zu verstehen und die Behandlung des Reizdarmsyndroms für mehr Patienten/-innen zufriedenstellender zu machen.



## 2 Grundlage für diese Studie

Aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten Jahre, könnte in Zukunft weniger die nur symptomlindernde Behandlung, sondern auch eine kausalere Behandlung möglich werden. Momentan liegt eine große Menge an mehr oder weniger wirksamen Behandlungsoptionen vor. Es ist jedoch eine Herausforderung aus dieser Vielzahl die passende und bei dem/der Patienten/-in langfristig ansprechende Therapie oder Kombination Behandlungsoptionen zu finden.

Wenn man auch noch die Evidenz und Effektivität der Optionen genauer betrachtet, dann fällt auf, dass die Studienlage oft nicht eindeutig oder sogar konträr ist, die Ergebnisse mit hohen Placebo-Raten in Konkurrenz stehen und die Methoden der verschiedenen Studien teilweise sehr unterschiedlich sind. Mit hinzu kommt die wechselhafte Symptomatik und Intensität des Reizdarmsyndroms mit individuellen Ursachen bei jedem/-r einzelnen Patienten/-in.

Auch der chronische Verlauf, die verschiedenen möglichen Auslöser und die Komplexität der Darm-Gehirn-, Gehirn-Darm-Achse, die eine zentrale Rolle in der Ätiologie dieser Erkrankung spielt, können die Behandlung schwierig gestalten.

Laut einer Untersuchung macht die Gruppe der Reizdarmpatienten/-innen bis zu 12 Prozent der Patienten/-innen im Bereich der allgemeinmedizinischen Versorgung („primary care“) aus und stellt wie gesagt die größte Patientengruppe bei niedergelassenen Gastroenterologen dar(Drossman et al., 2002).

Dabei bleibt zu bedenken, dass nur etwa 10-50 Prozent aller Reizdarmpatienten/-innen überhaupt medizinische Hilfe, z.B. in Form eines Arztbesuches, in Anspruch nehmen(Canavan et al., 2014b; Schuster, 2001). Das heißt in Folge auch, dass eine nicht zu unterschätzende und wahrscheinlich noch höhere Zahl an Betroffenen, von besseren Therapiealternativen profitieren könnte. Neben den einschränkenden und unangenehmen Symptomen kommt auch noch die häufige Unzufriedenheit der Patienten/-innen mit der konventionellen und auch medikamentösen Behandlung hinzu(Bokic et al., 2015; Whitehead et al., 2004). Das bedingt teilweise auch den hohen Anteil von fast 50 Prozent, die sich zumindest für einen Versuch mit einer Form der alternativen Medizin entscheiden(Hussain and Quigley, 2006; Shen and Nahas, 2009; Whitehead et al., 2004).

Ein weiterer Faktor ist die schon angesprochene Einschränkung und Verringerung der Lebensqualität von Reizdarmpatienten/-innen (Hulisz, 2004; Mönnikes, 2011).

Diese Umstände unterstreichen die Wichtigkeit und den Bedarf für die Weiterentwicklung von bekannten und/oder neuen Behandlungsalternativen. Die Basis hierfür ist gleichzeitig die konsequente Erforschung der Pathophysiologie, mit dem Ziel des besseren Verständnisses dieser Erkrankung. Es sollte somit weiter an umfassenden Verbesserungen für die Beschwerden und die Lebensqualität der Patienten/-innen gearbeitet werden.

Einen Beitrag hierzu liefert auch unsere klinische Fragestellung. Die Grundlage der hier geschilderten Studie waren einerseits positiven Ergebnisse aus den tierexperimentellen Untersuchungen mit Neu-P11, die bereits vorhandenen Studien zur Pharmakokinetik und –dynamik und andererseits die teils vielversprechende Ergebnisse aus klinischen Studien mit Melatonin beim RDS (Storr et al., 2011; Laudon et al., 2011; He et al., 2013).

Die Hypothese war somit, dass der Melatonin-Rezeptor-Agonist Neu-P11 wegen der positiven tierexperimentellen Daten, einen lindernden Effekt auf die Beschwerden des Diarrhoe-dominanten Reizdarms haben könnte. Es gab deshalb mehrere Ziele für diese Interventionsstudie.

Erste Zielsetzung war die Anwendbarkeit und Sicherheit des Melatonin-Agonisten, auf der pathophysiologischen Grundlage einer veränderten Sensibilität und Motilität beim RDS-D unter Alltagsbedingungen zu testen. Das heißt die Frage zu beantworten: Kann Neu-P11 die subjektiven RDS-Symptome signifikant besser lindern als ein Placebo?

Der zweite Ansatz war die teils positiven Ergebnisse aus ähnlichen Studien bzw. Versuchen mit Melatonin oder Melatonin-Agonisten zu nutzen und die Evidenz hierfür zu verdichten. Und schließlich der Wunsch die Therapieoptionen, auf der konkreten Grundlage dieser randomisierten Studie, möglicherweise um ein weiteres Arzneimittel zu erweitern.

Mit diesen Zielsetzungen erfolgte die Vorbereitung der Studie. Dies umfasste die Schaffung eines Studienprotokolls nach aktuellen Standards, die Organisation und Bereitstellung finanzieller Mittel sowie die Erfüllung aller Zulassungsbedingung bei den regulatorischen Behörden (BfArM, EMA, Ethikkommission). Die Methodik und die Resultate dieser randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie werden im

Folgenden beschrieben. Zuerst wir noch auf die pharmakologische Grundlage der Studie eingegangen.

## 2.1 Melatonin beim Reizdarmsyndrom

Erstmals beschrieben wurde Melatonin ( $C_{13}H_{16}N_2O_2$ , N-acetyl-5-methoxytryptamin) in Verbindung mit einer farbverändernden Wirkung auf Froschhaut durch McCord und Allen im Jahr 1917 (McCord and Allen, 1917). Im Gehirn des Rindes, genauer in der Epiphyse (Glandula pinealis), wurde das biogene Amin 1958 durch Lerner *et al.* isoliert und als Melatonin benannt (LERNER *et al.*, 1959).

Es konnte auch in Tieren, Pflanzen und verschiedenen Arten von Mikroben nachgewiesen werden (Chen *et al.*, 2011; Pévet, 2002).

Im GI-Trakt des Menschen wurde es erstmals 1974 im Appendix entdeckt (Bubenik, 2008).

Der Stoffwechsel von Melatonin im menschlichen Körper gründet auf der Produktion in verschiedenen Organen. Zum einen an dem wahrscheinlich allgemein bekannteren Ort, in der Epiphyse. Andere Lokalisationen sind die Retina, das Kleinhirn und eben der Magen-Darm Trakt (Bubenik *et al.*, 1977; Mozaffari *et al.*, 2010).

Der Ausgangsstoff des Hormons ist die Aminosäure L-Tryptophan. Vor allem zwei Enzyme, die N-Acetyltransferase und der Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) sind für die Synthese ausschlaggebend (Hong and Pang, 1995; Stefulj *et al.*, 2001). Die Melatonin-Freisetzung aus der Glandula pinealis wird über die Verarbeitung von Helligkeit bzw. Dunkelheit aus der Umgebung, durch photosensitive Ganglionzellen in der Retina und deren Verknüpfung zum Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus geregelt (Foulkes *et al.*, 1997; Moore, 1996). Das bei Dunkelheit vermehrt abgegebene Melatonin wirkt als endokrines Hormon und hat verschiedene Aufgaben. Besonders die chronobiologische und circadiäre Steuerung von Tag und Nacht-Rhythmus, Nahrungsaufnahme und Verdauung sind zu nennen (Bubenik *et al.*, 1999). Melatonin ist eng verwandt mit dem Neurotransmitter und Gewebehormon 5-Hydroxytryptamin, besser bekannt als Serotonin. Erstens ist die Aminosäure Tryptophan bzw. L-Tryptophan für Melatonin und auch für Serotonin Basis der Bio-Synthese (Thor *et al.*, 2007) und zweitens entsteht Melatonin aus Serotonin durch das regulierende Schlüsselenzym, die

Serotonin-N-Acetyltransferase (SNAT)(Foulkes et al., 1997). Der interessanteste Punkt im Zusammenhang mit dieser Studie ist, dass beide Hormone im GI-Trakt vorkommen und dort u.a. die intestinale Motilität und Sensitivität über Rezeptoren an glatten Muskelzellen und Zellen des Plexus myentericus verändern können(Thor et al., 2007).

### **2.1.1 Melatonin im Magen-Darm Trakt und seine Funktionen**

Bubenik *et al.* waren die ersten, die Melatonin in der Darmschleimhaut nachwiesen(Bubenik et al., 1977). Die enterochromaffinen Zellen (EC Zellen) produzieren und enthalten zu jeder Tages- und Nachtzeit etwa 400 mal mehr Melatonin als Zellen in der Glandula pinealis(Huether, 1993). Bedeutend ist auch die Tatsache, dass die Freisetzung und die Menge an Melatonin aus extra-pinealen Quellen wie eben dem Darm, nicht an die Produktion in der Epiphyse gekoppelt ist(Bubenik and Brown, 1997). „Darm-Melatonin“ ist auch nicht den photoperiodischen Fluktuationen ausgesetzt, wie das Melatonin der Glandula pinealis(Huether, 1993; Mozaffari et al., 2010).

Weitere Ursprünge von Melatonin im Magen-Darm Trakt können vor allem die Nahrung und die Gallenflüssigkeit sein. Die Sekretion scheint auch im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme zu stehen, da möglicherweise auch die Menge des im Essen enthaltenem Tryptophan für die Produktion des Hormons wichtig sein könnte(Bubenik, 2002; Huether, 1993; 1994). Das Hormon arbeitet im Darm teilweise parakrin, könnte aber auch aufgrund von gefundenem Melatonin in Leber, Galle, Pfortaderblut und Darm, der Kommunikation zwischen diesen Organen dienen(Messner et al., 2001; Mozaffari et al., 2010).

Interessanterweise spielt auch das Alter für die Melatonin-Menge im Körper eine Rolle. So konnte bei Ratten nach der Geburt ein stetiger Anstieg des Melatonins im GI-Trakt bis zum 21. Tag mit anschließend stabiler Konzentration bestätigt werden(Bubenik, 1980).

Die Wirkungen von Melatonin im Körper werden auch über spezielle Rezeptoren erreicht(Chen et al., 2011). Diese unterteilen sich in drei Arten:

die Melatonin-Rezeptoren 1 und 2 (MT1, MT2), diese sind G-Protein gekoppelte Transmembranrezeptoren(Jockers et al., 2008; Masana and Dubocovich, 2001).

Der Melatonin-Rezeptor 3 (MT3) ist ein Enzym, auch bekannt als Quinon-Reduktase 2, dass wahrscheinlich für die anti-oxidativen Effekte von Melatonin verantwortlich ist(Chen et al., 2011). Die Verteilung der drei Melatonin-Rezeptoren im Darm konnte in mehreren

Tiermodellen erarbeitet werden. Der Nachweis für deren Existenz erfolgte für das Ileum und das Colon für alle drei Rezeptoren(Chen et al., 2011).

Nach Zusammenschau der multifaktoriellen Auslöser des Reizdarmsyndroms und der Wirkweise von Melatonin im Magen-Darm Trakt ergibt sich die Frage ob der Einsatz von einem Melatonin-Rezeptor-Agonisten wie Neu-P11 beim Diarrhoe-dominanten RDS sinnvoll ist? Da beim RDS-D die Motilität und die Schmerzwahrnehmung zwei pharmakologische Ansatzpunkte zur Therapie sind, werden die bereits bekannten Effekte von Melatonin in diesem Kontext kurz angesprochen.

### **2.1.2 Motilität**

Die Bindung von Melatonin an Melatonin-Rezeptoren kann unter anderem die Darmmotilität verändern. Bei der Modulierung der Kontraktion von glatten Muskelzellen scheint insbesondere der MT2-Rezeptor wichtig zu sein(Drago et al., 2002). Die wiederkehrende elektrische Erregung und die Bewegungen des Darms basieren unter anderem auf zwei Systemen. Die Slow-Wave- und die Spike-Aktivität. Diese Regelung der Kontraktionen der glatten Muskelzellen im Gastrointestinal-Trakt wird u.a. durch die spontanen Erregungen im myoelektrischen Motorkomplex (MMC) gesteuert(Thor et al., 2007). Die intestinalen Cajal-Zellen sind darüberhinaus mit autonomen Nervenzellen verbunden, und wirken sich über spontane Depolarisation ebenso auf die Kontraktion der Muskelzellen aus(Langton et al., 1989). Diese Zellen haben große Bedeutung für die gastrointestinale Motilität(Barajas-López et al., 1989).

In einer Studie zur Wirkung von Melatonin auf die Darmeigenbewegung von Ratten wurde ein Melatonin-Rezeptor-Antagonist verwendet. Hier zeigte sich, dass endogenes und exogenes Melatonin die prä- und postprandiale Aktivität des MMCs regeln und zu einer Hemmung von irregulären Spike-Aktivitäten führen konnte(Merle et al., 2000).

Die kontraktilitätshemmenden Effekte von Melatonin auf glatte Muskelzellen im Magen-Darm Trakt werden auch in Verbindung mit Serotonin gebracht(Harlow and Weekley, 1986; Kasimay et al., 2005; Storr et al., 2000). Hier könnte eventuell auch ein Antagonismus von Melatonin an Serotonin-Rezeptoren eine Bedeutung haben. Eine Studie von Kasimay *et al.* fand heraus, dass Melatonin in hohen Dosierungen mit Cholezystokinin (CCK) reagiert und über 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren zur einer Erregung von sympathischen Nervenfasern und damit zur Hemmung der Magenentleerung führen

kann(Kasimay et al., 2005). Auch weitere Studien zeigen, dass Melatonin einen möglichen antagonistischen Effekt auf Serotonin-Rezeptoren oder zumindest eine agonistische Wirkung auf modulierende Neurone am 5-HT Rezeptor oder am Serotonintransporter (SERT) haben kann(Bubenik, 1986; Matheus et al., 2010).

Weitere physiologische Abläufe mit denen Melatonin eventuell Effekte auf die Darmmotilität haben könnten sind: eine Hemmung der Nitrit Oxidase Synthase (NOS)(Storr et al., 2002), eine Wirkung an nikotinergen Kanälen von glatten Muskelzellen oder einer Reaktion mit Kalzium-aktivierten  $K^+$ -Kanälen(Barajas-López et al., 1996).

Diese Motilitätsveränderungen wurden auch in einer randomisierten klinischen Studie untersucht. So fanden Lu *et al.* dabei aber keine signifikante Änderung der Kolontransitzeit (CTT) bei RDS-Patienten/-innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Nur eine Erhöhung der CTT bei den Kontrollen, welche auch 3 mg Melatonin einnahmen, konnte erkannt werden(Lu et al., 2008). Hier könnte allerdings auch die angewandte Methode unpassend gewesen sein, um die Motilität des Kolons genau messen zu können(Chen et al., 2011).

Es gibt daher sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Untersuchungen, welche eine Modulation der Darmmotilität durch Melatonin verdeutlichen. Die Daten aus klinischen Studien hierfür sind aber noch unzureichend um eine eindeutige Aussage zuzulassen.

### 2.1.3 Sensibilität

Ein anderer Faktor der bei der Wirkung von Melatonin im Magen-Darm-Trakt eine zentrale Rolle spielt ist die Sensibilität und die Schmerzwahrnehmung. Mehrere, auch klinische Studien, konnten eine lindernde Wirkung auf die abdominellen Schmerzen oder eine Erhöhung der Schmerzgrenze bei rektalem Dehnungsschmerz von RDS-Patienten/-innen finden(Lu et al., 2005; Saha et al., 2007; Song et al., 2005). Die Mechanismen, die einer veränderten Schmerzverarbeitung durch Melatonin zu Grunde liegen können, sind vielschichtig.

Melatonin kann auf peripherer, spinaler und supra-spinaler Ebene eine schmerzverändernde Wirkung erzielen(Ambriz-Tututi et al., 2009; Bubenik and Dhanvantari, 1989). Die Wirkweise dieser Sensibilitätsveränderung und Schmerzhemmung ist aber noch nicht eindeutig geklärt.

Es könnte eine Interaktion von Melatonin mit Melatonin-Rezeptoren in verschiedenen Bereichen des ZNS, zu adrenergen  $\alpha$ -Rezeptoren, zu cholinergen und serotonergen Rezeptoren, zum endogenen Opioid-Rezeptor-System und zu lokalen Entzündungsmediatoren sein (Ambriz-Tututi et al., 2009; Siah et al., 2014; Srinivasan et al., 2012).

Die gefundenen Ergebnisse aus den oben angeführten Studien lassen die Erwartung an Melatonin als schmerzlinderndes Medikament beim RDS steigen. Für ein besseres Verständnis sind dennoch vermehrt neue Studien nötig (Siah et al., 2014).

Durch Bindung an Melatonin-Rezeptoren durch gewisse MT-Agonisten soll versucht werden ähnliche oder eventuell bessere Ergebnisse bei der Therapie von Reizdarmpatienten/-innen zu erzielen. Die Motilität und Sensibilität sind daher Ausgangspunkt für diese Studie mit Neu-P11, einem Melatonin-Rezeptor Agonist und selektiven Serotonin-Rezeptor Antagonist.

## **2.2 Neu-P11, ein Melatonin-Rezeptor-Agonist**

Das Piromelatonin Neu-P11 ist ein Agonist am MT1 und MT2-Rezeptor mit verlängerter Halbwertszeit und agonistischer Bindung am 5-HT<sub>1A/1D</sub> sowie antagonistischer Wirkung am 5-HT<sub>2B</sub> Rezeptor (Hardeland, 2010; He et al., 2013) (Storr et al., 2011).

Neu-P11 zeigte bisher in mehreren Tiermodellen positive Wirkungen z.B. bei Diabetes (She et al., 2014), neuropathischen Schmerz (Liu et al., 2014), Hypertension (Huang et al., 2013), Alzheimer (He et al., 2013), und Angst oder Depression (Tian et al., 2010). Die bekannteste Wirkung von einem Prolonged-Release Melatonin wie z.B. Circadin®, ist seine Verwendung als schlafanstoßendes und – förderndes Mittel bei Patienten/-innen mit primärer Insomnie (Wade et al., 2010).

Der pathophysiologische Ansatz zur Verwendung von Neu-P11 beim RDS war, dass u.a. eine gesteigerte Darmsenkenbewegung in Verbindung mit einer erhöhten Sensibilität auf viszerale Reize, die typischen Probleme von RDS-D Patienten/-innen (z.B. Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Blähungen) auslösen.

In präklinischen Tierexperimenten konnte durch Neu-P11 eine signifikant schmerzlindernde, stressreduzierende und angstlösende Wirkung nachgewiesen werden (Chen et al., 2014; Tian et al., 2010).

Mit hinzu kamen die präklinische Versuche mit Melatonin, in denen die motilitätshemmende und kontraktilitätsverändernde Eigenschaft durch Bindung an MT-Rezeptoren nachgewiesen werden konnte (Drago et al., 2002; Storr et al., 2000; Tan et al., 2013). Außerdem existieren nicht veröffentlichte Daten, welche im Mausmodell eine stärkere motilitätsverändernde Wirkungen von Neu-P11 im Vergleich zu Melatonin nachgewiesen haben (Chen and Storr, *nicht publizierte Daten*) (Storr et al., 2011).

Des Weiteren liegen für Melatonin in der klinischen Erprobung mit Reizdarmpatienten/-innen mehrere erfolgsversprechende Ergebnisse vor (siehe Abb. 31).

Die verbesserte Bioverfügbarkeit von Neu-P11, aufgrund einer verlängerten Halbwertszeit von bis zu drei Stunden (siehe auch Abbildung 32) (He et al., 2013), die relativ geringen unerwünschten Wirkungen, welche bei Neu-P11 bekannt sind (siehe auch Punkt 3.7.1) und die gute orale Verfügbarkeit des Wirkstoffs (Chen et al., 2014; Wade et al., 2010) sind weitere Faktoren die zur Entwicklung der unten genannten Studienhypothese geführt haben.



### **3 Methoden und Datengewinnung**

#### **3.1 Studienziel**

Neu-P11 könnte aufgrund der erklärten pharmakologischen Wirkungen an Melatonin- und Serotoninrezeptoren und den bereits genannten Erfolgen in der präklinischen Erprobung das Potenzial haben, eventuelle eine effektive Alternative in der Therapie von Reizdarmpatienten/-innen mit (RDS-D) zu sein.

Das Studienziel war daher, die Wirksamkeit und die Verwendung von Piromelatonin (Neu-P11) im Vergleich zu einem Placebo zu testen. Weiterhin wurden auch zwei unterschiedliche Dosierungen (20 und 40 mg) eingesetzt und die Sicherheit des Medikaments unter „realen“ Bedingungen geprüft. Die zentrale Frage der Studie war, ob Neu-P11 einen positiveren Effekt auf die generellen Beschwerden von Patienten/-innen mit RDS-D hat als ein Placebo.

#### **3.2 Studienhypothesen**

##### **Nullhypothese**

Der Wirkstoff Neu-P11 hat im Vergleich mit einem Placebo während der vierwöchigen Behandlung keinen statistisch signifikant verbessernden Effekt auf die Symptome von Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D).

##### **Zu testende Hypothese (Alternativhypothese)**

Der Wirkstoff Neu-P11 hat im Vergleich mit einem Placebo während der vierwöchigen Behandlung einen statistisch signifikant verbessernden Effekt auf die Symptome von Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D).

#### **3.3 Studienaufbau**

Als monozentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie der Phase IIb, wurde der Effekt von Piromelatonin (Neu P11) an 40 Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom untersucht.

Die zwei Behandlungsgruppen wurden in Verum- oder Placebo-Gruppe mit je 20 Patienten/-innen randomisiert. Die zu testenden Endpunkte der Studie wurden mittels den weiter unten erklärten Fragebögen und Scores bewertet. Um die mögliche Wirksamkeit von Piromelatonin auf die unterschiedlichen Symptome, wie etwa die Stärke der Bauchschmerzen, die Anzahl der Stuhlgänge, mögliche Limitierungen des Alltags oder das Schlafverhalten der Patienten/-innen zu bewerten, wählte man die dementsprechend passenden Fragebögen aus. Diese sind unter Punkt 3.8 exakter erklärt. Im Weiteren sollte die Anwendbarkeit des Medikaments und mögliche unerwünschte Wirkungen von Neu-P11 getestet werden. Diese wurden bei jeder Visit dokumentiert. Das Studienprotokoll war auf sechs Wochen Studienzeit bemessen. Diese Zeit war unterteilt in ein Screening, eine Wash-Out Periode von zwei Wochen und in eine reine Interventionszeit von vier Wochen. Ein Follow-Up fand nicht statt. Die Visits fanden nach 14 Tagen ( $\pm 1$  d) und die Telefonate immer 7 Tage ( $\pm 1$  d) nach Visit 1 und Visit 2 statt. Sollte keine Linderung der Symptome bemerkbar gewesen sein oder war eine freiwillige Dosissteigerung gewünscht, dann konnten die Patienten/-innen am Termin der Visit 2 die Dosis freiwillig um das Doppelte erhöhen. (siehe Abb. 4)

Studienphase	Wash-Out	Intervention			
Woche	1, 2	3	4	5	6
Screening		V1	T1	V2	T2
Randomisierung					
Behandlung (doppelblind)		Verum 20 mg; ab V2 20 od. 40 mg Placebo 1 Tabl.; ab V2 1 od. 2 Tabl.			

**Abbildung 4:** Studienaufbau. V: Visit; T: Telefon-Visit

### 3.4 Randomisierung und Verblindung

Vor Beginn der Studie wurde eine Randomisierungsliste durch die Pharmafirma Neurim Pharmaceuticals Ltd. computergestützt erschaffen, welche jeder Patientennummer ein Verum oder ein Placebo zuordnete.

Die Patientennummern wurden dann fortlaufend vergeben, und dadurch die Randomisierung der Patienten/-innen in Placebo oder Verum-Gruppe in gleichem Verhältnis erreicht. Außerdem waren eine Randomisierungsliste und Umschläge zur Entblindung bereitgestellt, welche im Notfall (siehe 3.10. Adverse Events) allein durch

den Studienleiter geöffnet werden durften. Die Betreuung der Studienteilnehmer/innen war nur durch verblindete Personen gestattet. Weder die Studienteilnehmer/-innen noch die/der Studienbetreuer/-in wussten ob ein Wirkstoff in den Tabletten enthalten war oder nicht. Auch die Bewertung der verschiedenen Endpunkte wurde nur durch verblindete Personen gemacht, meist durch die Patienten/-innen selbst. Nur Adverse Events, Gründe für einen Studienabbruch, die Medikamentenzählung, die Anamnese und Untersuchung wurde von den Studienbetreuern schriftlich festgehalten.

Im Falle eines Notfalls (siehe 3.10) musste der/die Patient/-in durch den Studienleiter entblindet werden. Der Vorgang der „normalen“ Entblindung nach dem Abschluss der Studie wird ebenfalls weiter unten beschrieben.

### **3.5 Studienablauf**

Ort der Studie war das Klinikum der LMU München am Standort Großhadern. Hier fanden die Visits, die Datenerfassung und die Lagerung der Medikamente und der Dokumente statt. Alle Patienten/-innen waren rein ambulant geführt. Das Patienten-Recruitment unterstützten zwei gastroenterologische Praxen in München.

Hier wurden die möglichen Probanden/-innen auf die Studie hingewiesen, wenn laut behandelndem Arzt ein Diarrhoe-dominantes Reizdarmsyndrom diagnostiziert worden, oder bereits seit längerem bekannt war. Waren die angesprochenen Personen mit der Weitergabe der Informationen einverstanden und zeigten Interesse an der Studie mitzumachen, wurden die Kontaktdaten an die Studienbetreuer weitergeleitet. Nach einem ersten Telefongespräch erfolgte die Terminvergabe für Visit 1.

Vor Ort wurde neben dem Screening auch das Alter und Gewicht der Patienten/-innen festgehalten, eine Anamnese sowie eine kurze körperliche Untersuchung gemacht und die unter 3.6 aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien abgefragt.

Diese beinhalteten auch die Erfüllung der Rom III Kriterien zur Verifikation des bereits diagnostizierten Reizdarmsyndroms.

Auch die Bedeutung einer Wash-Out Phase wurde mit den Patienten/-innen erörtert. Nahmen die potenziellen Teilnehmer/innen andere Reizdarmmedikamente oder die unter den Ausschlusskriterien gelisteten Arzneimittel, folgte vor Beginn der Behandlung ein zweiwöchiges Wash-Out.

Für Frauen im gebärfähigen Alter war aufgrund fehlender Daten zur Wirkung von Neu-P11 bei Schwangeren ein negativer Schwangerschaftstest mittels Bestimmung des  $\beta$ -HCG im Urin vor Einschluss in die Studie verpflichtend.

Genauso war vor der Teilnahme jedes/r geeigneten Patienten/-in eine Einwilligungserklärung (Informed Consent) zu unterzeichnen, in welcher nochmals die Risiken, der Ablauf und möglichen Nebenwirkungen erklärt wurden.

Jede/r Teilnehmer/-in erhielt bei Visit 1 vom Studienleiter einen Überblick über die nächsten vier Wochen und die Erfahrungen mit dem Medikament. Im Patientenausweis war die Patientennummer nachzulesen und kurz erklärt, dass der/die Patient/in an einer Studie zur Wirkung des Melatonin-Rezeptor Agonist Neu-P11 teilnimmt.

Bei allen Visits wurde das Gewicht, der Puls, der Blutdruck, die Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchung und mögliche Adverse Events oder andere Erfahrungen mit dem Medikament für jede/n Patienten/-in im Studienprotokoll notiert.

Bei Visit 1 wurde den Patienten/-innen eine Medikamentendose mit 21 Tabletten mitgegeben. Bei richtiger Einnahme sollten über 14 Tage je eine Tablette am Abend eingenommen und die Restlichen zur anschließenden Visit wieder mitgebracht werden. Zur Erzeugung eines Referenzwertes bei Baseline (d.h. die Werte nach Absetzen der Vormedikation und vor Einnahme des Studienmedikaments) für die nachfolgenden statistischen Auswertungen, beantwortete jede/r Patient/in die unten genannten Fragebögen und Scores bereits bei Visit 1. Eine Woche später, am vereinbarten Termin(T1), wurde den Reizdarmpatienten/innen telefonisch die Studienfrage (T1) gestellt. Weiterhin beantworteten die Teilnehmer/innen zu Hause noch die Fragebögen IBS-VAS und den Bristol Stuhlformen Skala. Es erfolgte die Terminvereinbarung für Visit 2 und die Bitte die Medikamentendose an diesem Tag mitzubringen, da an Visit 2 und 3 die Tabletten der Patienten/-innen gezählt und in eine Drug Accountability List eingetragen werden sollten. Hiermit war ein ungefährender Überblick über die Compliance und die Sicherheit der Patienten/innen zu gewinnen. Alle Patienten/-innen hatten bei Visit 2 die Wahl ihre Medikation von einer Tablette (20mg) auf zwei Tabletten (40mg) zu erhöhen. War dies gewünscht, bekamen sie zwei neue Dosen mit je 21 Tabletten ausgehändigt. Während den Visits wurde von den Teilnehmenden die Studienfrage beantwortet und folgende Fragebögen zur Datenerfassung ausgefüllt: Für die Beurteilung der Reizdarmsymptome wurde der IBS Symptom Visual Analog Scale (IBS-VAS), der Bristol

Stuhlformen Skala und der Birmingham IBS Symptom Scale vorgelegt (IBSSS). Die Schlaf- und Lebensqualität erhob man mit dem Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) und dem IBS Quality of Life (IBS-QoL) Fragebogen. Hier ist der Studienablauf in Abbildung 5 nochmals veranschaulicht.

Zeit/Wochen		- 2	0	1	2	3	4
<b>Ablauf der Studie</b>	<b>Screening</b>	<b>Wash-Out</b>	<b>Visit 1</b>	<b>Telephon1</b>	<b>Visit 2</b>	<b>Telephon2</b>	<b>Visit 3</b>
Informed Consent	X						
Anamnese	X						
körperl. Untersuchung	X		X		X		X
Vitalzeichen	X		X		X		X
Ein- u. Ausschlusskriterien	X						
Wash-Out Erklärung	X						
Randomisierung			X				
Schwangerschaftstest			X				
<b>Fragebögen</b>							
Studienfrage				X	X	X	X
IBS -VAS			X	X	X	X	X
Bristol Stuhlformen Sk.			X	X	X	X	X
IBS Symptom Score			X		X		X
IBS Quality of Life			X		X		X
Pittsburg Sleep Quest.			X		X		X
<b>Dokumentation/ Patientensicherheit</b>							
Drug Accountability					X		X
Unerw. Wirkung, AEs				X	X	X	X

**Abbildung 5:** Studienablauf

### 3.6 Patientenpopulation

Jede/r geeignete Patient/-in musste folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen.

Diese sind zur besseren Übersicht in Abbildung 6 in Form einer Tabelle aufgezeigt und wurden beim Screening an Visit 1 abgefragt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: 18-80 Jahre	<b>Vorerkrankungen wie:</b> Ulcus ventriculi, Ulcus doudenii, gastro-oesophagealen Reflux, GI-Tumor, Karzinoid-Syndrom, Divertikulitis, Gastroenteritis, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Chron, Glutensensitive Colitis), gastrointestinale Obstuktionen, Pankreatitis, Amyloidose, Gastroparese, Ileus, Cholelithiasis
- negativer Schwangerschaftstest,; - sichere Verhütung: orale Kontrazeption, Intrauterinepressar, Kondom, Hormon- od. Kupfer-Spirale.	
<b>Erfüllen der Rom III Kriterien für IBS:</b> Für mindestens 3 Tage pro Monat während der vergangenen 3 Monate rezidivierende abd. Schmerzen od. abd. Unwohlsein in Kombination mit mind. 2 der folgenden Faktoren: <b>1.</b> Besserung der Beschwerden nach der Defäkation <b>2.</b> Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz <sup>7</sup> <b>3.</b> Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz <b>Symptome, die darüber hinaus die</b> <b>Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:</b> <b>1.</b> abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge proTag), <b>2.</b> abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig), <b>3.</b> mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen, <b>4.</b> gesteigerter Stuhldrang, <b>5.</b> Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung, <b>6.</b> perianaler Schleimabgang, <b>7.</b> Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension(Layer et al., 2011). siehe auch Abb. 2	<b>anamnestisch:</b> geplanten GI- Operationen, aktiver psychotischer Erkrankung, Alkohol-/ Drogenmissbrauch, Hepatitis B/HIV, aktive maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren.
	<b>Medikamente:</b> Antipsychotika, Spasmolytika, Antidiarrhoika (Loperamid*, Lubiproston, Bismuthsubsalicylate), prokinetische Medikamente, Narkotika, Medikamente die bei RDS verschrieben werden (z.B. Alosteron) oder Warfarin. Und diese auch nicht innerhalb der Wash-Out Periode absetzbar waren.

**Abbildung 6:** Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bei RDS-D Patienten/-innen.

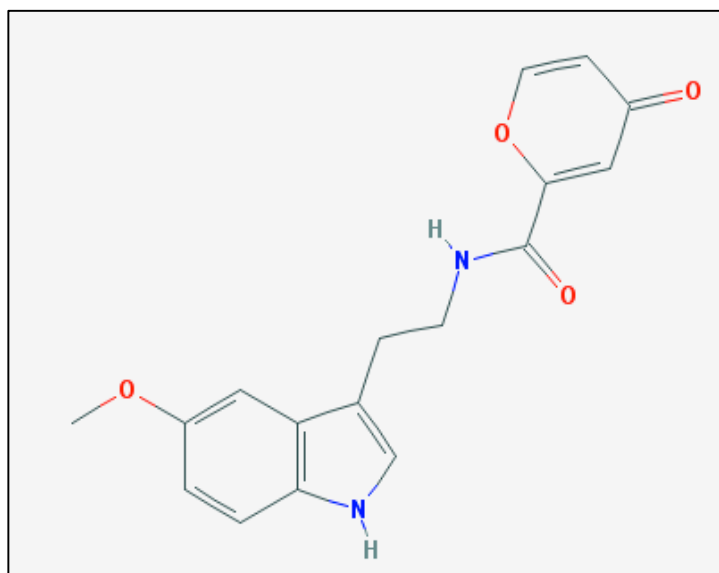
\* *erlaubtes Notfallmedikament (siehe auch 3.7.2)*

Als Screening-Patienten/-innen wurden diejenigen befragt, die von zwei gastroenterologischen Praxen als RDS-D Patient/-in diagnostiziert wurden oder weitere Personen die freiwillig bei der Studie mitmachen wollten. Alle Teilnehmer/-innen wurden auf den Sinn der Untersuchung und das Ziel dieser Fragestellung hingewiesen, und erhielten vom Studienleiter eine Einverständniserklärung. Bei Patienten/-innen vor der Menopause wurde ein Schwangerschaftstest verlangt, sowie die Bedeutung einer anerkannten Verhütungsmethode (siehe Abb. 6) erläutert. Dies geschah im Hinblick auf die wenigen klinischen Daten des Studienmedikaments und im Speziellen wegen fehlender embryotoxischen Untersuchungen zu Neu-P11.

### 3.7 Die Intervention

#### 3.7.1 Das Studienmedikament Neu-P11

In der Hinführung zur Studie wurde bereits die Wirkweise des Arzneimittels kurz besprochen. Hier wird das Studienmedikament nochmals kurz erklärt. Die chemische Struktur ist in Abbildung 7 zu sehen.



**Abbildung 7:** Chemische Struktur von Neu-P11, Piromelatonin.  $C_{17}H_{16}N_2O_4$ ,  
*N*-[2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4-oxopyran-2-carboxamide  
(PubChem Open Chemistry Database, 2015).

Das verwendete Verum ist ein Melatonin-Rezeptor-Agonist mit dem Namen Neu-P11, bereitgestellt von Neurim Pharmaceuticals Ltd aus Tel-Aviv. Das Studienmedikament hat, wie bereits erörtert, eine agonistische Wirkung an den Melatonin-Rezeptoren MT 1 und 2 und an den Serotoninrezeptoren 5-HT-1A und 5-HT-1D bei gleichzeitig antagonistischem Effekt auf den 5-HT-2B Serotoninrezeptor(Laudon et al., 2011; He et al., 2013).

Neu P11 ist, anders wie das körpereigene Melatonin, nicht an tageszeitliche Fluktuationen/Rhythmik von Helligkeit und Dunkelheit gekoppelt. Es besitzt eine verlängerte Halbwertszeit und wirkt schlafanstoßend, schlafverlängernd und steigert die Erholung im Schlaf. Dies wurde in mehreren klinischen Studien bereits nachgewiesen(Liu et al., 2014; Tian et al., 2010)(Yalkinoglu et al., 2010).

Man erwartet durch die Verringerung der Darmmotilität und Abschwächung der intestinalen Schmerzwahrnehmung eine positive, also lindernde Wirkung auf die Beschwerden von Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem RDS (RDS-D).

In den dieser Studie vorausgegangenen klinischen Untersuchungen der Phasen 0 und I, welche vor allem bei Insomnie-Patienten/-innen initiiert wurden, beschrieben die Probanden/-innen nachfolgende Nebenwirkungen von Neu-P11.

Sehr häufig (> 10%) beklagten die Teilnehmer/-innen Kopfschmerzen, häufig (1-10%) fiel Schwindel und ein trockener Mund auf. Seltene Nebenwirkungen (0,1-1%) traten nicht auf. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind bisher nicht bekannt(Laudon et al., 2011). Ebenfalls konnte in einer Studie mit 25 Insomnie-Patienten/-innen und ansteigenden Dosierungen von Neu-P11, die Sicherheit und die Wirkung des Studienmedikaments nachgewiesen werden(Laudon et al., 2011; Storr et al. 2011)

Die Studienmedikamente wurden in HDPE Kunststoffdosen zu je 21 Tabletten ausgegeben. Die Tablette selbst war bräunlich, etwa 0,5 cm lang, ohne Kapselummantelung und Bruchstelle.

Das Placebo enthielt, bis auf den Wirkstoff, die gleichen Inhaltsstoffe wie das Medikament. Verum und Placebo waren äußerlich nicht zu differenzieren. Alle Medikamentendosen wurden nach dem Ende der Studie an den Hersteller Neurim Pharmaceuticals Ltd. zurückgesandt.



### 3.7.2 Intervention

Die Behandlungsdauer beider Gruppen betrug 28 Tage. Alle Interventionen waren doppelblind. In beiden Gruppen war die Medikation einmal pro Tag am Abend vor dem Schlafengehen mit einem Schluck Wasser einzunehmen. Sollten sich die Patienten/-innen an Visit 2 für die doppelte Dosierung entscheiden, dann nahmen sie zwei Tabletten am Tag ein. Im Falle die Beschwerden waren sehr stark oder die Patienten/-innen hatten wichtige Termine, dann waren folgende Notfallmedikamente erlaubt:

PEG (Polyethylenglykol) bei Verstopfung, Butylscopolamin bei Schmerzen, Immodium® (Loperamid) bei Diarrhoe. Hinzu kam, dass eine Diät, die reich an Ballast- und Füllstoffen war, und einen positiven Effekt auf die Symptome hatte, fortgeführt werden konnte.

### 3.8 Fragebögen

Um die Wirksamkeit von Piromelatonin auf die unterschiedlichen Symptome der Reizdarmpatienten/-innen erkennen zu können, wurden wie bereits erklärt auch verschiedenen Fragebögen gewählt. Hier soll kurz auf die genaue Abstufung und die Inhalte der unterschiedlichen Instrumente eingegangen werden.

#### 3.8.1 Studienfrage/Adequate Relief Question

Zur Erfassung des primären Outcomes und zur Testung der Studienhypothese wurde die folgende Frage nach einer Erleichterung der RDS-Symptome in den zurückliegenden 7 Tagen gestellt.

*„Bezogen auf Ihr Reizdarmsyndrom, sind Ihre Symptome im Vergleich zu der Zeit vor der Studie durch das eingenommene Medikament in den letzten 7 Tagen besser geworden? Ja oder Nein.“*

Diese Frage wurde von den Studienpatienten/-innen in den vier Wochen Behandlung viermal beantwortet.

#### 3.8.2 IBS Symptom Visual Analog Scale/ IBS-VAS-Skala

Mit der VAS-Skala konnte jede/r Patient/-in selbst ihre/seine Symptome des Reizdarmsyndroms bewerten. In sieben Fragen zur Stärke und Häufigkeit von

Bauchschmerzen, Blähungen und Diarrhoe konnte abgestuft zwischen 0 (keine Symptome/nie) bis 7 (starke Schmerzen/ sehr oft) unterschieden werden.

### **3.8.3 Birmingham IBS Symptom Score (Questionnaire)/IBSSS**

Dieser Fragebogen erfasste mit insgesamt 14 Fragen die abdominellen Beschwerden und das Stuhlverhalten von Reizdarmpatienten/-innen innerhalb der letzten vier Wochen. Die Antworten konnten dabei jeweils sechs verschiedene Ausprägungen von „niemals“ bis „die ganze Zeit“ annehmen.

### **3.8.4 Bristol Stuhlformen Skala/BSFS**

Hier war die Stuhlform und -konsistenz zu beschreiben. Diese wurde mit Bildern in sieben Erscheinungen unterschieden und von jeder/m Patienten/-in selbst beurteilt. Typ 1 und 2 stellte mehr den Obstipations-dominaten Typ (RDS-O) dar. Typ 5 bis 7 zeigte die Diarrhoe-dominate Form (RDS-D) mit weichem bis wässrigem Stuhl. (siehe auch Abb. 23)

### **3.8.5 Pittsburg Sleep Questionnaire Index/PSQI**

Mit diesem Index wurde die von der/dem Patienten/-in bzw. vom Partner/-in erlebte Schlafqualität erfasst. Er beinhaltet 19 Fragen zur Selbsteinschätzung des Schlafs und fünf welche durch den Lebenspartner/-in beurteilt werden sollten. Die Antwortmöglichkeiten wurden in Werte von 0-3 angegeben. Die Fragen bezogen sich auf sieben Gebiete: subjektive Schlafqualität, Schlaffeffizienz, Schlafstörung, Schlafdauer, Schlaflatenz, Tagesmüdigkeit und Schlafmittelbedarf. Die Summe der sieben Teile des Fragebogens erreichten damit Werte von 0 (hohe Schlafqualität) bis 21 (Schlafstörung)(Byusse et al., 1989)

### **3.8.6 IBS Quality of Life Questionnaire/IBS-QoL**

Zur Bewertung der Lebensqualität von Patienten/-innen mit Reizdarmsyndrom wurde dieser Score entwickelt. Er enthielt 34 Fragen zu den Gefühlen der Betroffenen und den Einschränkungen in ihrem Alltagsleben. Es konnten pro Frage fünf Antworten ausgewählt werden, von 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr). Der Bogen war von jedem/r Patienten/-in

selbst anzukreuzen. Zur besseren Vergleichbarkeit und Aussagekraft wurde die Summe der Antworten gebildet und diese Summe dann in Prozente umgerechnet. Der Score war dreimal während der vierwöchigen Behandlung erhoben worden.

### **3.9 Endpunkte der Studie**

#### **3.9.1 Primärer Endpunkt, die Studienfrage**

Als primärer Outcome diente die Studienfrage und der Anteil der Neu-P11/Verum Patienten/-innen, welche verglichen mit der Placebo-Gruppe, auf die oben stehende Frage mit „Ja“ geantwortet hatten.

Unter einer Besserung der Symptome war zu verstehen, dass sich die individuelle Reizdarmsymptomatik, im Vergleich zum Zeitraum vor Einnahme des Studienmedikaments zum Positiven hin geändert hatte, also eine Linderung aufgetreten war.

#### **3.9.2 Sekundäre Endpunkte**

Neben der Studienfrage wurden folgende sekundäre Endpunkte bestimmt, welche die positiven oder negativen Wirkungen auf die verschiedenen Symptome der Reizdarmpatienten/-innen erkennbar machen sollten. Hier wurden die oben beschriebenen Fragebögen benutzt.

In Visit 1 wurde die Baseline, also die Ausgangswerte der Fragebögen abgefragt. Diese Werte spiegelten den Zustand der Patienten/innen vor Intervention mit Placebo oder Neu-P11 wieder.

Von Interesse waren die eventuellen Veränderungen von der Baseline des Birmingham IBS Symptome Scale (IBSSS) und des IBS Visual Analogue Scale (IBS-VAS).

Die Ausgangswerte des IBSSS wurden im Verhältnis zum Wert nach vier Wochen der doppelblinden Verabreichung gesetzt, beim IBS-VAS wurde die Messung wöchentlich verglichen. Die Veränderungen zu den Anfangswerten des Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) und des IBS-Quality of Life (IBS-QoL) wurden nach der vierwöchigen Behandlung ausgewertet.

Analysiert wurde weiterhin die Anzahl bzw. das Verhältnis der Patienten/-innen, die nach Visit 2 mit 40 mg des Studienmedikaments/Placebos eine ausreichende Linderung ihrer Reizdarmsymptome innerhalb der letzten 2 Behandlungswochen erlebten.

Dies wurde im Vergleich zu den Patienten/-innen mit 20 mg in den letzten beiden Wochen gesetzt. Zu Erheben war außerdem der Einfluss von Neu-P11 auf die von den Patienten/-innen selbst per Bristol Stuhlformen Skala bestimmte Stuhlkonsistenz und –form. Dieser Score wurde nach Woche 1, 2, 3 und 4 bestimmt.

Auch die Sicherheit des Medikaments wurde untersucht. Um dies objektivierbar zu machen wurden folgende Sicherheitsendpunkte postuliert:

Erstens die Anzahl an Adverse Events (AEs) unterteilt nach Organsystemen, zweitens Veränderungen der Vitalwerte (Puls u. Blutdruck) und drittens neue Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung jedes/r Patienten/-in.

In diese Arbeit gehen nur die Reizdarmsymptomatik, die Veränderungen der abdominalen Beschwerden und die daraus resultierenden Einschränkungen der Patienten/-innen ein. Dementsprechend wurden nur die dazugehörigen Scores bzw. Endpunkte (Studienfrage, IBS-VAS, IBSSS, Bristol Stuhlformen Skala) ausgewertet und anschließend diskutiert. Die Auswirkungen von Neu-P11 auf die Lebensqualität und den Schlaf wurden in einer anderen Doktorarbeit behandelt.

### **3.10 Sicherheit der Patienten**

Wie schon bei den Erklärungen zu den sekundären Zielparametern aufgelistet, wurde bei jedem Visit und bei jedem Telefongespräch nach unerwünschten Wirkungen, Adverse Events (AE) und Verschlechterungen des Allgemeinzustands gefragt. Neben der Prüfung der Vitalparameter (Puls und Blutdruck) wurde den Patienten/-innen auch eine Blutuntersuchung (kl. Blutbild, CRP, BSG) angeboten. Dies war jedoch freiwillig und auch seitens der Zulassungsbehörden nicht vorgeschrieben.

#### **3.10.1 Unerwünschte Wirkungen, Adverse Event AE und Serious Adverse Event**

Als Adverse Event war eine unerwünschte und unerwartete Situation im Rahmen einer klinischen Studie zu verstehen in der sich der Gesundheitszustand eines/r Teilnehmers/-

in verschlechtert hat. Dabei musste keine kausale Verknüpfung zur Studienmedikation existieren. Sollten sich Laborwerte, Vitalzeichen oder ein oder mehrere Organsystem/e nach Einnahme der Studienmedikamente verschlechtern haben, wurde dies als AE dokumentiert und im Studienprotokoll festgehalten. Unabhängig ob dies auf die Intervention zurück zu führen war oder nicht.

Diese Adverse Events (AE's) können in die drei Kategorien *leicht*, *mittelmäßig* und *schwer* eingeteilt werden. Ist die Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zwischen AE und Studienmedikament hoch, wird dies als *Related* oder falls sicher unwahrscheinlich als *Unrelated* bezeichnet. Bei allen AEs, die nach dem Studienstart auftraten, musste das Studienmedikament als möglicher Grund in Erwägung gezogen werden. Es war darauf zu achten, dass alle Symptome oder Zeichen dieser unerwünschten Wirkung genau zu protokollieren sind. Wichtig war dies auch zur Titration der Dosis des zu testenden Arzneistoffs. Schwere unerwünschte medizinische Ereignisse, Serious Adverse Events (SAE) sind unabhängig von der Dauer der Studie und der verwendeten Dosierung nachstehend aufgelistete Vorfälle:

Tod eines/r Patienten/in, Situationen in denen Lebensgefahr besteht, ungeplanter oder verlängerter Krankenhausaufenthalt mit möglicher chirurgischer oder intensivmedizinischer Behandlung, Behinderung oder körperliche Beeinträchtigung, angeborene Fehlbildungen oder ein wichtiges medizinisches Ereignis.

### **3.10.2 Entblindung und Vorgehen bei einem Serious Adverse Event**

Die reguläre Entblindung der Probanden/-innen und der beiden Studienbetreuer/-in sollte erst nach Studienende stattfinden, ebenso wie nach Abschluss der Datenerfassung. Kam es aber zu einer Situation, in der das Leben eines/r Studienpatienten/-in in Gefahr gewesen wäre oder eine Beeinträchtigung durch eine weitere Verblindung die Folge gewesen wäre, dann sollte durch den Studienleiter vorzeitig entblindet werden. Eine weitere Möglichkeit bestand darin, dass eine Person welche nicht Teilnehmer/-in an der Studie war, die Studienmedikation versehentlich eingenommen hatte. Hier musste auch eine Entblindung stattfinden.

Ein solcher Vorfall musste weiterhin dokumentiert werden und der/die Studienpatient/-in wurde aus der Studie rausgenommen.

Bei einem SAE musste innerhalb von 24 Stunden ein SAE Bericht verfasst und dem Sponsor der Studie zugesandt werden. Es sollte dann eine sofortige Information an die zuständigen Behörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Ethikkommission, welche die Studie legitimiert hatten erfolgen.

Die regelrechte Entblindung nach Abschluss der Studie fand nicht durch den Studienleiter oder andere verblindete Personen statt. Die Information über das eingenommene Medikament wurde dem behandelnden Gastroenterologen zugeschickt. Dieser konnte im Verlauf darüber entscheiden inwiefern eine Therapie mit einem bereits zugelassenen Melatonin angemessen und indiziert sei.

### **3.11 Statistische Basis zur Berechnung der Daten**

Im Studienprotokoll war die statistische Auswertung, der durch die Fragebögen generierten Daten, klar erklärt worden. Die Tests sollten zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  gerechnet werden. Die Power der Studie lag bei 80 Prozent und  $\beta$  folglich bei 20 Prozent.

Die Höhe der Placebo-Ansprechrage wurde auf 40 Prozent bemessen. Um das geforderte Signifikanzniveau zu erzielen, sollte die Wirkung in der Verum-Gruppe um 47 Prozent (Effektgröße) auf 87 Prozent ansteigen.

Um eine statistisch verwertbare Aussage zur möglichen Wirkung dieses Medikaments treffen zu können war die Anzahl der Probanden/-innen pro Interventionsgruppe auf mindestens 20 berechnet worden. Daher sollten mindestens 40 Patienten/-innen die Studie abschließen. Alle Patienten/-innen, die randomisiert und eingeschlossen wurden und welche mindestens einmal ein Studienmedikament oder das Placebo genommen hatten, sollten in die Analyse zur Medikamentensicherheit einbezogen werden.

Jede/r Patient/-in, welcher zumindest einmal nach Bestimmung der Baseline-Werte (Visit 1) eine Beurteilung zur Wirksamkeit abgegeben hatte, wurde in die ITT (intention to treat) Gruppe eingeschlossen. Diejenigen, die das Protokoll vollständig erfüllt hatten, wurden der PP (per protocol) Gruppe zugerechnet. In den zwei Gruppen PP und ITT sollten die mögliche Effekte von Neu-P11 auf die Symptome der Patienten/-innen berechnet werden. Sollte ein/e Patient/-in vor Visit 2 aus der Studie aus diverssem Grund ausscheiden, wurde er durch eine/n neue/n Teilnehmer/-in ersetzt.

### **3.11.1 Per Protocol Gruppe (PP)**

Die PP Gruppe beinhaltete alle randomisierten Patienten/-innen, die das Studienprotokoll erfüllt, alle vorgeschriebenen Visits besucht und alle Fragebögen vollständig beantwortet hatten. Sie enthielt keine Drop-Outs, also keine Patienten/-innen, welche nicht dem Protokoll folgend die Studie abgeschlossen hatten.

### **3.11.2 Intention to Treat Gruppe (ITT)**

Die ITT Gruppe war aus allen Studienteilnehmern/-innen, die randomisiert und eingeschlossen wurden, zusammengesetzt. Auch jene, die das Studienprotokoll nicht vollständig erfüllt oder die Studie aus verschiedenen Gründen abgebrochen hatten, waren miteinzubeziehen. Die Gruppe setzte sich somit aus allen Per Protocol Patienten/-innen und allen Drop-outs zusammen, welche mindestens Telefonvisit 1 (T1) abgeschlossen hatten. Bei diesen Patienten/-innen wurde dann die Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) verwendet.

### **3.11.3 Methode des Last Observation Carried Forward (LOCF)**

Falls ein/e Teilnehmer/-In, der/die zumindest Telefon-Visit 1 abgeschlossen hatte, aus der Studie ausgeschieden war, sollte die Methode des Last Observation Carried Forward (LOCF) angewendet werden.

Dies bedeutete, dass die Antworten der letzten Fragebögen und die Daten der vorangegangenen Visits auf die nachfolgenden, nicht mehr erfüllten Visits übertragen wurden. So konnten mit dieser Methode die vorhandenen, nicht vollständigen Daten weiter verwendet werden. Außerdem stellte dies eine Möglichkeit dar eine ITT Auswertung überhaupt umzusetzen. Der Sinn dieser Methode war einen Attrition Bias zu vermeiden. Dies bedeutet, dass die Zahl an Teilnehmern/-innen mit Lost to Follow-up oder die Drop-outs in Placebo- und Verum-Gruppe unterschiedlich häufig sind. Das kann aus unterschiedlichen Gründen zutreffen, z.B. in der Verum-Gruppe treten gehäuft Nebenwirkungen auf, daher beenden die Patienten/-innen früher die Studie. Somit kann es durch unterschiedliche Umstände in der jeweiligen Interventionsgruppe zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen.

#### **3.11.4 Demographische Datenanalyse**

Für die Auswertung und die Berechnung der Statistik zu den demographischen Daten von Alter und Geschlecht wurden Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl der verschiedenen Behandlungsarme bestimmt und nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.

Mit den Angaben zur medizinischen Vorgeschichte, der Medikamentenanamnese, der Compliance sowie zu Begleiterkrankungen wurde ebenfalls nur eine Unterteilung nach Interventionsgruppen durchgeführt.

Ergebnisse zu Adverse Events, unerwünschten Nebenwirkungen und Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung sollten am Ende der Behandlungszeit mit den Werten zu Beginn der Studie verglichen werden. Diese gingen in die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit jedes/r Patienten/-in mit ein.

#### **3.11.5 Auswertung des primären Endpunktes der Studienfrage**

Zur Berechnung des primären Endpunktes und des Effektes von Piromelatonin auf die allgemeinen Beschwerden von RDS-D Patienten/-innen, sollte der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz kommen.

Es sollte dabei die stochastische Unabhängigkeit zweier Merkmale getestet werden. Bezogen auf diese Studie bedeutete das, einen möglichen Zusammenhang zwischen den Antworten der Patienten/-innen auf die Studienfrage und der Behandlung mit Piromelatonin festzustellen. Die Ergebnisse sollten in einer 2x2 Kontingenztafel gezeigt werden.

#### **3.11.6 Auswertung der sekundären Endpunkte**

Zur Berechnung der sekundären Zielpunkte dienten die Fragebögen IBS-VAS, IBSSS, PSQI und IBS QoL, welche oben erläutert wurden. Wie bereits erklärt, soll in dieser Arbeit nur auf die Fragen zu den konkreten Reizdarmsymptomen eingegangen werden.

Daher wird sich die Auswertung auf die Daten des IBS-VAS, IBSSS und Bristol Stuhlformen Skala beschränken.



Die Werte der Fragebögen IBS-VAS, IBSSS und BSFS sollten sowohl deskriptiv (SD, M, MW, Min, Max) als auch durch eine ANCOVA (Analysis of Covariance) untersucht werden. Eine ANCOVA ist ein Verfahren der Statistik, welches eine Art der Varianzanalyse darstellt. Man kann mit dieser Technik den Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (Ko-Variablen) auf die abhängige Variable ausblenden, um dadurch eine eventuell vorhandene Verbindung (Wechselwirkung) zwischen der Kovariablen und abhängigen Variablen nachzuweisen. Damit lässt sich auch die Power des Experimentes/der Studie steigern (Bortz and Schuster, 2010).

### **3.11.7 Statistik der Sicherheitsendpunkte**

Zur Untersuchung der Sicherheitsendpunkte wurden Adverse Events, Veränderungen der Vitalzeichen und der körperlichen Untersuchung aufgelistet und genau beschrieben.

Die Anzahl der Patienten/-innen mit Adverse Events wurde nach Behandlungsgruppen unterteilt. Zusammengefasst wurden auch die zu Beginn gemessenen Vitalparameter und die Werte nach vier Wochen Behandlung.

Teilnehmende, welche aus der Studie ausgetreten waren oder sie selbst abgebrochen hatten, wurden unter Angabe des Hauptgrundes erfasst.

Ergebnisse zu Adverse Events, unerwünschten Nebenwirkungen und Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung sollten am Ende der Behandlungszeit nach 4 Wochen im Vergleich zu den Werten bei Start der Studie gesehen werden.

### **3.12 Ethikkommission und Registrierung**

Der Weg zur Zulassung dieser klinischen Studie ging über die Ethikkommission der LMU München, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die European Medicines Agency (EMA). Dafür mussten die notwendigen Unterlagen vorbereitet und abgegeben werden. Die Studie erhielt eine EudraCT Nummer (2011-002657-60) und wurde bei der internationalen Datenbank (<https://clinicaltrials.gov/>) angemeldet und ist damit öffentlich nachvollziehbar.

### **3.13 Monitoring und Ethik**

Durch das Studienprotokoll war auch ein Monitoring der Patientendaten, möglicher Adverse Events und eine regelmäßige Kontrolle der richtigen Dokumentation vorgeschrieben. Man wollte damit verwertbare, sowie korrekt dokumentierte Daten und ein höherer Sicherheit erreichen. Diese Aufgabe wurde von der selbstständigen Studienmonitorin Frau Johanna Schessner nach 10, 20 und 40 Patienten durchgeführt.

Es wurde sowohl bei der Entwicklung wie auch bei der Durchführung des Studienprotokolls auf Good Clinical Practice nach der ICH Guideline und nach der Erklärung von Helsinki geachtet.

### **3.14 Kostenträger und Versicherung**

Sponsor dieser klinischen Studie war die Medizinische Klinik II der LMU München. Die Studie wurde noch von NEURIM PHARMACEUTICALS Ltd. finanziell unterstützt. Wie im Studienprotokoll vorgeschrieben wurde eine Versicherung über mögliche Personenschäden durch die Studie oder das Studienmedikament abgeschlossen. Des Weiteren war ein Haftpflichtschutz für den Sponsor der Studie, den Studienleiter und die Studienbetreuer enthalten.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Erklärung**

Für die Analyse der Daten und für die Erhebung der Statistik dieser Studie wurde das Programm SPSS Version 20 (Mac) genutzt. Im Protokoll waren die statistischen Tests und die Art der Auswertung, die zur Anwendung kommen sollten, genannt und wurden bereits im Methodenteil erklärt. Nach einer kurzen Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München, wurden die folgenden Auswertungen durchgeführt.

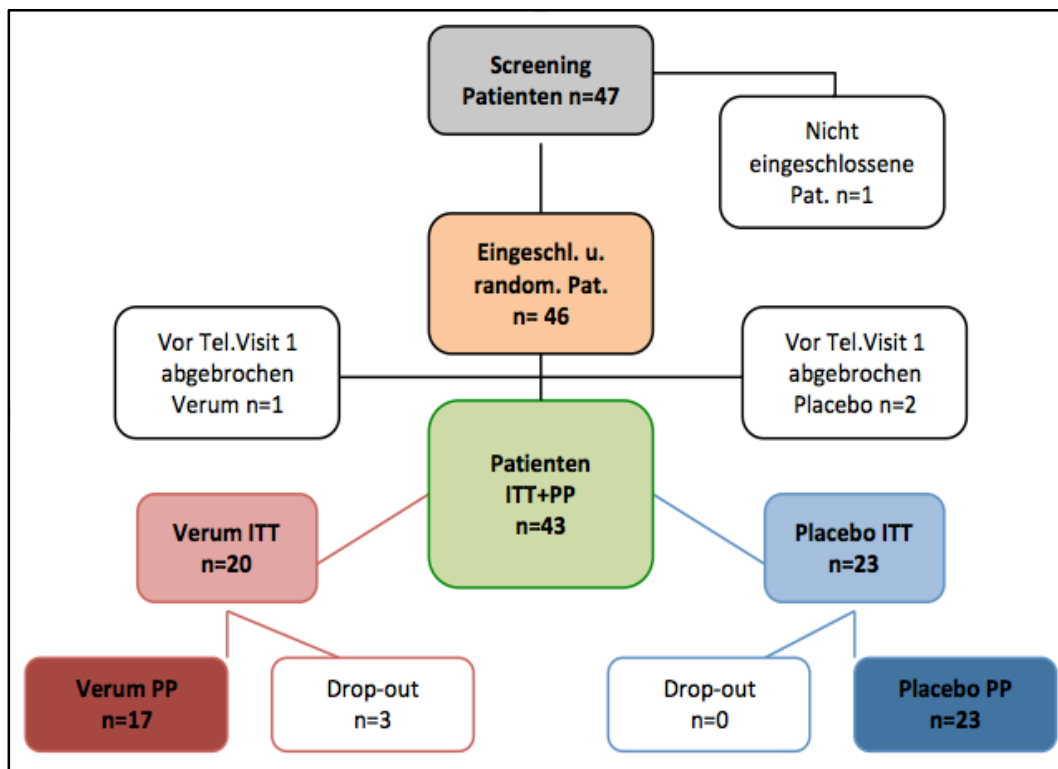
### **4.2 Patientenpopulationen zur statistischen Berechnung**

Die aktive Studienphase, mit Einschluss und Behandlung von Patienten/-innen fand in der Zeit von Februar 2012 bis Juli 2013 statt.

Zusammengefasst, wurden 47 Patienten/innen einem Screening unterzogen, davon erfüllte ein Patient nicht die Kriterien für die Teilnahme. Die 46 Weiteren verteilten sich mit 25 Patienten/-innen auf den Placebo-Arm und 21 Patient/innen auf den Interventionsarm mit Neu-P-11.

Um die Patienten/-innen, welche vorzeitig die Studie aus diversen Gründen abgebrochen hatten (Drop-outs), statistisch untersuchen zu können, waren zwei Analysegruppen gestaltet worden.

Erstens die PP (Per Protocol) Gruppe und zweitens die ITT (Intention to Treat) Gruppe. Jede dieser beiden Patientengruppen wurde im Rahmen der Berechnungen ein weiteres Mal nach der Intervention also Placebo oder Verum unterschieden. Die Gruppen und die jeweilige Zuordnung wird im folgenden Flussdiagramm veranschaulicht(siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Diagramm der verschiedenen Patientenpopulationen.

*n=Anzahl der Teilnehmer/-innen. Anmerkung: randomisiert wurden 46 Patienten/-innen. Aufgrund des Studienabbruchs von 3 Teilnehmer/-innen vor T1, enthält die ITT Auswertung nur 43 Probanden/-innen.*

#### 4.3 Zusammensetzung der Interventionsgruppen (alle randomisierten Patienten)

##### 4.3.1 Demographische und deskriptive Daten der Verum-Gruppe

Das Medikament Neu-P11 wurde in der Verum-Gruppe an 21 Teilnehmer/-innen getestet. Hier war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen mit 11 Frauen und 10 Männern. Im Durchschnitt waren die Patienten/-innen 42,8 Jahre alt. Die Altersverteilung ging von 26 bis 75 Jahren. Eine Patientin zeigte eine längere chirurgische Vorgeschichte. Sie hatte eine Appendektomie, Cholezystektomie und Hysterektomie bei Corpus-Carcinom mit 20 maliger Bestrahlung hinter sich.

In der Anamnese fielen zusammengekommen acht Personen mit abdominellen Eingriffen auf. Fünf Teilnehmer/-innen hatten eine Appendektomie, drei eine Cholezystektomie und eine Patientin eine Hysterektomie in der Vergangenheit. Jeweils bei vier der Behandelten war eine Pollenallergie oder Laktose-Intoleranz vorbekannt. Drei

Probanden/-innen hatten eine Fruktoseintoleranz und eine Teilnehmerin berichtete von einer Histaminose. Acht Patienten/-innen hatten eine, hier nicht weiter differenzierte Schilddrüsenerkrankung, bei dreien war eine Tumorerkrankung diagnostiziert worden. Zur Medikamentenanamnese konnten drei Patienten/-innen die regelmäßige Einnahme von Antidepressiva angeben. Zwei Patienten/-innen nahmen L-Thyroxin (s. Abb. 9).

Intervention	Verum	Placebo
Anzahl Patienten/-innen n	21	25
Alter Jahre (SD)	42,8 (±15,3)	44,4 (±19,4)
Min/Max Jahre	26/75	19/76
Über 50 Jahre (in %)	7 (33%)	10 (40%)
Frauen/Männer	11(52%)/10(48%)	20(80%)/5(20%)
Medikamentenanamnese	3AD; 2 L-Thyroxin	2AD; 8 L-Thyroxin
Appendektomie AE	5	7
Cholezystektomie CE	3	1
Hysterektomie HE	1	2
Allergien/Unverträglichkeiten	4P*; 4L**, 3F <sup>oo</sup> ; 1AB <sup>o</sup>	5P*; 6L**; 2AB <sup>o</sup>
keine abdominelle Vor-Op	7	8
Wash-Out Periode	0	0
Nebendiagnosen	8SD <sup>+</sup> ; 3Tu <sup>++</sup> ; 1Hist <sup>◆◆</sup>	7SD <sup>+</sup> ; 3Nd <sup>◆</sup> ; 1Hist <sup>◆◆</sup>
n=Anzahl d. zurückgeg. Tabl	11,20	10,95
Drop-Outs n=	4 (19%)	2 (8%)

**Abbildung 9:** Zusammensetzung der Interventionsgruppen (alle 46 randomisierten Patienten/-innen). AD: Antidepressiva \* P: Pollenallergie, <sup>o</sup>AB: Antibiotikaallergie, \*\*L: Laktoseunverträglichkeit, <sup>oo</sup>F: Fruktoseintoleranz, SD<sup>+</sup>: nicht genauer beschriebene Schilddrüsenerkrankung; Tu<sup>++</sup>: Tumorerkrankung; Nd<sup>◆</sup>: Neurodermatitis; Hist. <sup>◆◆</sup>: Histaminose/Histaminintoleranz

#### **4.3.2 Demographische und deskriptive Daten der Placebo-Gruppe**

In der Placebo-Gruppe mit 25 Teilnehmer/-innen, war die Anzahl der weiblichen Studienteilnehmerinnen mit 20 um das 4 fache höher als die Zahl der männlichen Patienten. Betrachtet man die Altersverteilung, so zeigt sich ein Mittelwert von 44,4 Jahren. Die jüngste Patientin hatte ein Alter von 19 Jahren, der älteste Teilnehmer dieser Gruppe war 76 Jahre alt.

Neben den rein demographischen Eckpunkten der Gruppe soll hier auch auf besondere anamnestische Informationen und Vorerkrankungen der Patienten/-innen in knapper Form eingegangen werden. Es fielen zwei Patientinnen mit jeweils einer längeren operativen Vorgeschichte auf. Eine 63 jährige Patientin, die eine Hysterektomie und Appendektomie hatte und eine 36 jährige Patientin mit zwei Sectio Operationen. Insgesamt wiesen sieben Personen Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, SD Teilresektion, abgelaufene Thyreoditis oder Z.n. Radiojodtherapie) auf und sieben Patienten/-innen hatten als häufigste Diagnose eine Appendektomie in ihrer operativen Vorgeschichte.

Sechs Patienten/-innen hatten eine Laktose-Intoleranz, fünf Patienten/-innen eine Pollenallergie und ein Patient eine Histaminose in ihrer allergologischen Anamnese. Drei wiesen eine Neurodermitis (atopische Dermatitis) auf.

Bei der Frage nach der regelmäßigen Einnahme von Medikamenten, erklärten zwei Teilnehmer/-innen Antidepressiva und acht L-Thyroxin einzunehmen.

#### **4.4 Auswertung des primären Endpunkts**

##### **4.4.1 Primärer Endpunkt der PP Gruppe**

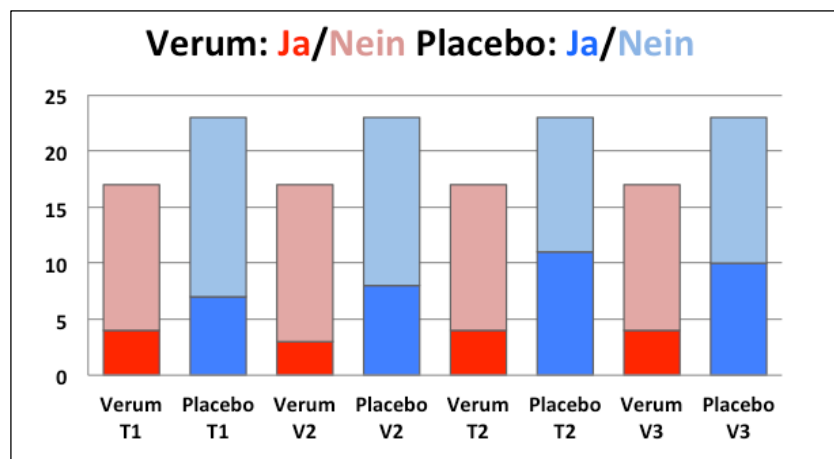
Das primäre Ziel der Studie war die Frage nach der Wirksamkeit von Neu-P11 bei Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem RDS. Zum Zweck der Veranschaulichung soll hier nochmals die Studienfrage genannt werden:

*„Mit Bezug auf Ihr Reizdarmsyndrom, sind Ihre Symptome im Vergleich zur Zeit vor der Studie in den letzten sieben Tagen, durch Einnahme der Studienmedikation besser geworden?“ „Ja oder Nein“.*

In Abbildung 10 werden die Antworten in absoluten Zahlen und in Prozentwerten, nach jeder Woche der Behandlung dargestellt. Das Balkendiagramm in Abbildung 11 verdeutlicht die Antworten nochmals in absoluten Werten.

Antwort/Visit	Intervention	
	Verum	Placebo
<b>Telefon Visit 1 n. 7 d</b>		
Ja	4/23,5%	7/30,4%
Nein	13/76,5%	16/69,6%
Gesamt	17	23
<b>Visit 2 n. 14 d</b>		
Ja	3/17,6%	8/34,8%
Nein	14/82,4%	15/65,2%
Gesamt	17	23
<b>Telefon Visit 2 n. 21 d</b>		
Ja	4/23,5%	11/47,9%
Nein	13/76,5%	12/52,1%
Gesamt	17	23
<b>Visit 3 n. 28 d</b>		
Ja	4/23,5%	10/43,5%
Nein	13/76,5%	13/56,5%
Gesamt	17	23
<b>Im Durchschnitt</b>		
Ja	3,75/22,1%	9/39,1%
Nein	13,25/77,9%	14/60,9%
Gesamt	17	23

**Abbildung 10:** Antworten der PP Gruppe auf die Studienfrage.



**Abbildung 11:** Balkendiagramm. Antworten auf die Studienfrage, PP Gruppe. (in absoluten Werten)

Zusammenfassend kann man keine verbessernde Wirkung des Studienmedikaments im Vergleich mit einem Placebo über die vierwöchige Behandlungszeit sehen. Durchschnittlich antworteten 3,75 (22,1%) von 17 Patient/-innen in der Verum-Gruppe mit „Ja“ auf die Studienfrage. Bei den 23 Probanden, welche das Placebo bekamen, empfanden im Durchschnitt 9 (39,1%) Personen eine Linderung ihrer Symptome. Vergleicht man die Anzahl der Ja-Antworten am Anfang und bei den letzten Visits sieht man eine tendenzielle Zunahme der positiven Antworten auf die Studienfrage innerhalb der Patienten/-innen mit dem Placebo.

Zur Telefon-Visit 1 waren es 7 (30,4%) Teilnehmer/-innen und am Ende bei Visit 3 10 (43,5%), die eine Besserung ihrer Reizdarmbeschwerden verspürten. Die freiwillige Dosiserhöhung bei Visit 2, welche von den insgesamt 40 Patienten/-innen in der PP-Gruppe 35 (87,5%) nutzten, ist in diese Entwicklung miteinzubeziehen.

Nun blieb zu klären inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Intervention bzw. der Gruppe und der Antwort auf die Studienfrage bestand. Um diese Frage zu beantworten war nach dem Studienprotokoll der Chi-Quadrat Test zu verwenden. Es sollte qualitativ die Studienhypothese getestet werden.

Hierfür kommen nicht-parametrische Tests zum Einsatz. Dies heißt im Fall dieser Erhebung wurden die beiden Gruppen Verum oder Placebo (unverbunden) und die zugehörigen Ja/Nein Antworten (binominal) auf die Studienfrage auf Signifikanz getestet. Vor Anwendung musste folgendes geprüft werden: Es sollten nur absolute Werte



vorliegen, die Anzahl der Ergebnisse pro Zelle mussten über fünf liegen und die Werte sollten eindeutig zugeordnet werden können.

Wegen der zu geringen Zellbesetzungszahl (kleiner 5), einem Vergleich von nur zwei Gruppen und einer relativ kleinen Stichprobengröße war der Fisher's Exakt Test die bessere Alternative. Beide statistische Methoden untersuchen Daten auf ihre statistische Unabhängigkeit voneinander. Die Testung einer Normalverteilung war dabei nicht notwendig. Beide Tests erbrachten fast die gleichen Ergebnisse. Zur Veranschaulichung sollen hierfür beide Testergebnisse dargestellt werden, da dies eine Abweichung vom Studienprotokoll war. (siehe Abbildung 12 und 13)

Visit/Telefon-Visit	p – Wert
<b>Tel Visit 1</b>	0,730
<b>Visit 2</b>	0,297
<b>Tel Visit 2</b>	0,187
<b>Visit 3</b>	0,315

**Abbildung 12:** Fisher's Exakt Test PP Gruppe. *Anmerkung: \*  $p < 0,05$*

Es sollte damit gezeigt werden, ob die Gabe von Neu-P11 einen signifikanten Einfluss auf das subjektive Beschwerdebild der Patienten/-innen hatte.

Bei jeder Bewertung der Studienfrage während der vierwöchigen Intervention zeigte sich ein p-Wert von größer 0,05. Damit war die Nullhypothese in der PP Gruppe nicht zu verwerfen und der Zusammenhang zwischen den Antworten der Patienten/-innen und der Gruppe/Intervention nicht signifikant.

Visit/ Telephonvisit	Chi-Quadrat / $\chi^2$	p – Wert
<b>Tel Visit 1</b>	$\chi^2 = 0,234$	0,730
<b>Visit 2</b>	$\chi^2 = 1,440$	0,297
<b>Tel Visit 2</b>	$\chi^2 = 2,462$	0,187
<b>Visit 3</b>	$\chi^2 = 2,462$	0,187

**Abbildung 13:** Chi-Quadrat Test PP Gruppe. *Anmerkung: \*  $p < 0,05$*

#### 4.4.2 Primärer Endpunkt der ITT Gruppe

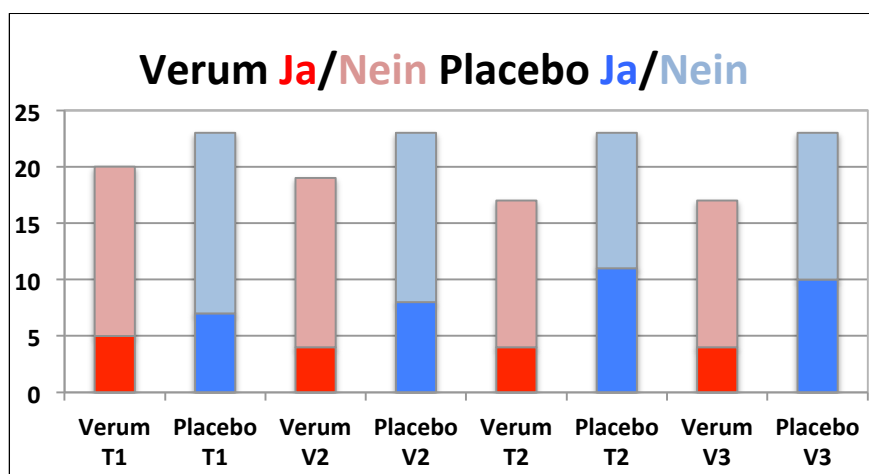
Das primäre Ziel dieser Untersuchung wurde auch in der ITT Gruppe statistisch ausgewertet. In der unten dargestellten Abbildung 14 sind alle subjektiven Antworten der Patienten/-innen aufgelistet. In die ITT-Analyse wurden alle Patienten/-innen aufgenommen, welche die Randomisierung und mindestens Telefon-Visit 1 (T1) absolviert hatten. Da in der Placebo-Gruppe zwei Teilnehmer/-innen vor T1 die Studie aus zeitlich/persönlichen Gründen abbrachen und in der Verum-Gruppe ebenso eine Patientin vorzeitig ausschied, gingen nur 43 Patienten/-innen in die eigentliche ITT Analyse mit ein. Bei den drei Teilnehmern/-innen der Verum (Drop-outs) wurde die LOCF Methode angewandt.

An Telefonvisit 1 gaben 25 Prozent der Neu-P11-Patienten/-innen eine Minderung ihrer Beschwerden an. Die positiven Antworten der Placebo-Gruppe lagen am Anfang bei 30,4 Prozent. Über die weiteren drei Wochen der Behandlung pendelte sich der prozentuale Anteil an positiven Antworten in der Verum-Gruppe auf 20-25 Prozent ein. Die freiwillige Dosisverdopplung an Visit 2 brachte keinen Zugewinn für das subjektive Bewerten der Studienfrage in der Verum-Gruppe. Untersucht man die Placebo-Gruppe, dann erkennt man einen Anstieg der positiven Bewertungen über die vier Wochen Behandlung. Die Werte stiegen von etwa 30 Prozent bei Telefonvist 1 auf 47,8 Prozent nach drei Wochen (T2) und der Verdopplung auf zwei Tabletten bei Visit 2. Gesamt gesehen antworteten die Verum-Patienten/-innen im Schnitt zu 23,8 Prozent mit „Ja“ auf die Studienfrage. In der Gruppe mit der Placebo-Medikation erfuhren durchschnittlich 39,1 Prozent eine Besserung ihrer Reizdarmbeschwerden. Die Abbildung 15 zeigt die Antworten auch noch in Form eines Balkendiagramms. Hier wird nochmal der Anstieg der Placebo-Ansprechrates über die vier Wochen deutlich.

Antwort/Visit	Intervention	
	Verum	Placebo
<b>TelefonVisit 1 n. 7 d</b>		
Ja	5/25%	7/30,4%
Nein	15/75%	16/69,6%
Gesamt	20*	23*
<b>Visit 2 n. 14 d</b>		
Ja	4/20%	8/34,8%
Nein	16/80%	15/65,2%
Gesamt	20	23
<b>TelefonVisit 2 n. 21 d</b>		
Ja	5/25%	11/47,9%
Nein	15/75%	12/52,1%
Gesamt	20	23
<b>Visit 3 n. 28 d</b>		
Ja	5/25%	10/43,5%
Nein	15/75%	13/56,5%
Gesamt	20	23
<b>Im Durchschnitt</b>		
Ja	23,8%	39,1%
Nein	76,2%	60,9%

**Abbildung 14:** Antworten der ITT Gruppe auf die Studienfrage mit LOCF

*\*Anmerkung: Vor der ersten Telefon-Visit brachen in der Placebo-Gruppe zwei schon randomisiert Patienten/-innen ab und in der Verum-Gruppe eine Patientin. Daher gehen in die Tabelle nur 43 Teilnehmer/-innen mit ein.*



**Abbildung 15:** Balkendiagramm. Antworten auf die Studienfrage, ITT Gruppe mit LOCF

Die folgenden Berechnungen beziehen sich nun auf die Fragestellung. Sind die gesammelten Daten zum primären Endpunkt der ITT Gruppe statistisch signifikant? Der Fisher's Exakt Test wurde auch hier verwendet um zu erkennen ob ein Zusammenhang zwischen der Antwort und der Gruppe (Behandlung) vorhanden war. Im Studienprotokoll war ein Signifikanzniveau von 0,05 festgesetzt worden. In Abbildung 16 sind die errechneten p-Werte gezeigt. Diese waren alle größer als 0,05 und damit über dem geforderten Signifikanzniveau. Es zeigt sich somit klar, dass die Nullhypothese nicht verworfen werden darf.

Visit/ Telefon-Visit	p – Wert
Tel. 1	0,745
Visit 2	0,495
Tel. 2	0,187
Visit 3	0,315

**Abbildung 16:** Fisher's Exakt Test, ITT Gruppe

*Anmerkung\*:  $p < 0,05$*

#### 4.5 Auswertung der sekundären Endpunkte

In die folgenden Erklärungen, gehen aus Gründen der Übersichtlichkeit, der ansonsten vorhandenen Redundanz und der nur minimalen Differenzen von PP und ITT Analyse, nur die Werte der PP-Daten ein. Des Weiteren ist die LOCF Methode, welche eine ITT Auswertung ermöglicht hat, auch mit einigen Kritikpunkten behaftet (siehe 5.2.4.3)

##### 4.5.1 IBS-VAS, deskriptive Daten und ANCOVA

Die Fragebögen IBS-VAS, Birmingham IBSSS und Bristol Stuhlformen Skala wurden zur Bestimmung der sekundären Studienziele verwendet. Sie sollten mögliche Verbesserungen der verschiedenen Reizdarmsymptome herausstellen und werden im folgenden Teil getrennt voneinander beschrieben.

Die Mittelwerte sind in Prozentzahlen wiedergegeben. Der höchste, also schlechteste Wert ist 100 Prozent (49 Punkte) der geringste ist 0 Prozent (7 Punkte).

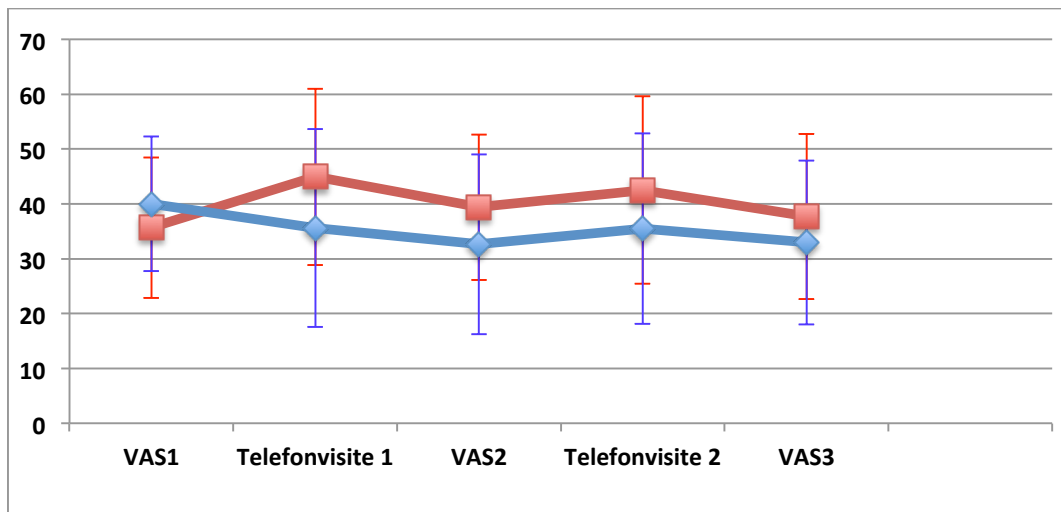
Die deskriptiven Ergebnisse des IBS-VAS Scores der PP Gruppe sind in Abbildung 17 zu sehen. Es zeigten sich über die ganze Interventionszeit höhere Mittelwerte in der Gruppe mit Neu-P11.

<b>Verum</b>	<b>Mittelwert [95% KI*]</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<b>VAS1</b>	35,65 [29.05, 42.25]	16,33	63,27	12,83
<b>Tel. 1</b>	44,9 [35.84, 52.34]	20,41	79,6	16,05
<b>VAS2</b>	39,38 [32.57, 46.2]	22,45	71,43	13,26
<b>Tel.2</b>	42,5 [33.71, 51.29]	20,41	79,59	17,09
<b>VAS3</b>	37,7 [29.96, 45.44]	16,33	65,31	15,05
<b>Placebo</b>	<b>Mittelwert [95% KI*]</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<b>VAS1</b>	40,02 [34.71, 45.33]	18,37	61,22	12,27
<b>Tel. 1</b>	35,58 [27.79, 43.37]	2,04	71,42	18,02
<b>VAS2</b>	32,65 [25.55, 39.75]	2,04	73,47	16,41
<b>Tel. 2</b>	35,49 [27.98, 43.0]	6,12	79,59	17,37
<b>VAS3</b>	32,98 [26.51, 39.45]	12,24	71,43	14,96

**Abbildung 17:** Deskriptive Daten des IBS-VAS, PP Gruppe. **Verum** und **Placebo**  
*KI\*: Konfidenzintervall KI\* Konfidenzintervall, Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standardabweichung*

Bei der Darstellung der IBS-VAS Daten in Abbildung 18, gibt die rote Kurve die Verum-Werte, die blauen Punkte die der Placebo-Gruppe wieder. Die Fehlerindikatoren beinhalten die Standardabweichung (SD).

Die IBS-VAS Befragung fand während der Studie fünfmal statt. Die Visit 1 sollte man, wie gesagt als sogenannten Ausgangswert „Baseline“ sehen, hier wurde noch nicht behandelt. Man sieht bis auf Visit 1 höhere Mittelwerte und damit stärkere abdominelle Schmerzen, vermehrt Diarrhoe und Verdauungsprobleme in der Neu-P11-Gruppe als in der Vergleichsgruppe. Zusammenfassend gesagt, hatten die Patienten/-innen der Placebo-Gruppe weniger Reizdarmbeschwerden und abdominelle Schmerzen als die der Behandlungsgruppe mit Neu-P11. In Visit 1 zeigte sich im Schnitt eine minimal geringe Symptomatik in der Neu-P11 Gruppe.



**Abbildung 18:** Mittelwerte des IBS-VAS mit SD. rot: *Verum*; blau: *Placebo*

Abbildung 19 stellt die Ergebnisse der Kovarianzanalyse (ANCOVA) dar. Diese Methode macht es möglich, die Rolle von einer eventuell nicht relevanten unabhängigen Variablen (Kovariate) auf die abhängige Variable auszublenden. In der vorliegenden Analyse diente es der Berücksichtigung der Baseline-Werte.

Es wird deutlich, dass jeder p-Wert unter dem verlangtem Signifikanzniveau von 0,05 liegt, und damit der Einfluss der Gruppe unter Kontrolle der Baseline signifikant ist. Das heißt, die VAS-Werte der Verum-Patienten/-innen sind signifikant unterschiedlich zu denen der Placebo-Patienten/-innen. Vereinfacht bedeutet das, dass sich die Placebo- und die Verum-Gruppe signifikant bei allen Messzeitpunkten unter der Berücksichtigung der Baseline von einander unterscheiden und die Verum-Gruppe höhere (schlechtere) Mittelwerte hatte als die Patienten/-innen mit dem Placebo.

Visit/Telephon	F - Wert	p-Wert
<b>Tel. 1</b>	7,509	0,009**
<b>Visit 2</b>	4,843	0,034*
<b>Tel. 2</b>	5,340	0,027*
<b>Visit 3</b>	5,422	0,025*

**Abbildung 19:** ANCOVA der IBS-VAS Werte. Anmerkung: \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$

#### 4.5.2 Birmingham IBSSS, deskriptiv und ANCOVA

Mit dem Birmingham IBS Symptom Score wurden Fragen über die Art des Stuhlgangs (Diarrhoe, Verstopfung), die Häufigkeit von Blähungen und Bauchschmerzen und nach Problemen beim Toilettengang gestellt. Bei der Berechnung der Durchschnittswerte zeigt sich ein zum IBS-VAS vergleichbarer Verlauf. Da die Einordnung der Beschwerden von „Die ganze Zeit“ (=1) bis „Niemals“ (=6) war, bedeuten niedrige Mittelwerte starke Probleme und hohe Werte leichtere Symptome. Wichtig ist, dass dies entgegengesetzt zur Auswertung der IBS-VAS Mittelwerte steht. So bedeuten 70 % etwa 60 Punkte von 84 möglichen. Wobei 84 Punkte ein/e Patient/-in ohne Beschwerden ist.

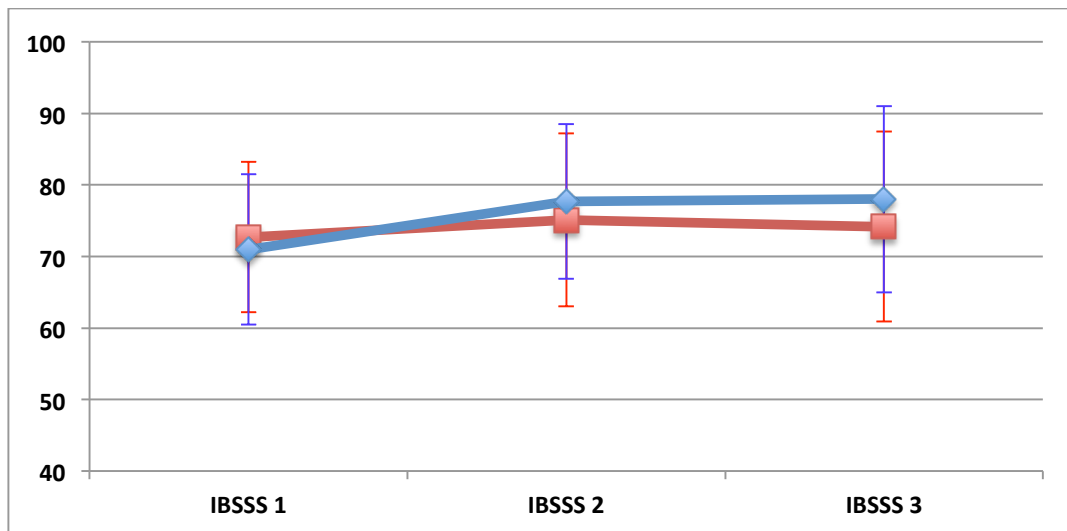
Die IBSSS 1 bei Visit 1 sind die Baseline, die Ausgangsmittelwerte in Abbildung 20 sind die deskriptiven Daten der beiden Gruppen aufgelistet und Abbildung 21 zeigt den Verlauf über die Zeitpunkte Visit 2 und 3.

In der Neu-P11 Gruppe sind tendenziell niedrigere Mittelwerte als bei der Placebo-Population, was auf stärkere Beschwerden bei den Verum-Patienten/innen hindeutet.

<b>Verum</b>	<b>Mittelwert [95% KI*]</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<b>IBSSS 1</b>	72,69 [76.28, 78.1]	52,38	92,86	10,52
<b>IBSSS 2</b>	75,14 [68.91, 81.37]	48,81	89,26	12,11
<b>IBSSS 3</b>	74,16 [67.34, 80.98]	47,62	96,43	13,27
<b>Placebo</b>	<b>Mittelwert [95% KI*]</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<b>IBSSS 1</b>	70,96 [66.42, 75.5]	50	85,71	10,5
<b>IBSSS 2</b>	77,69 [73.0, 82.39]	57,14	92,86	10,85
<b>IBSSS 3</b>	78,0 [72.35, 83.65]	38,1	98,81	13,06

**Abbildung 20:** Deskriptive Daten des Birmingham IBSSS

*KI\* Konfidenzintervall, Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standardabweichung.*



**Abbildung 21:** IBSSS Mittelwerte mit SD. rot: *Verum*, blau: *Placebo*

Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 22 die ANCOVA Berechnung des IBSSS dargestellt. Man kann eindeutig erkennen, dass die p-Werte über der Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 liegen. Hiermit ist unter der Kontrolle der Baseline kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen vorhanden.

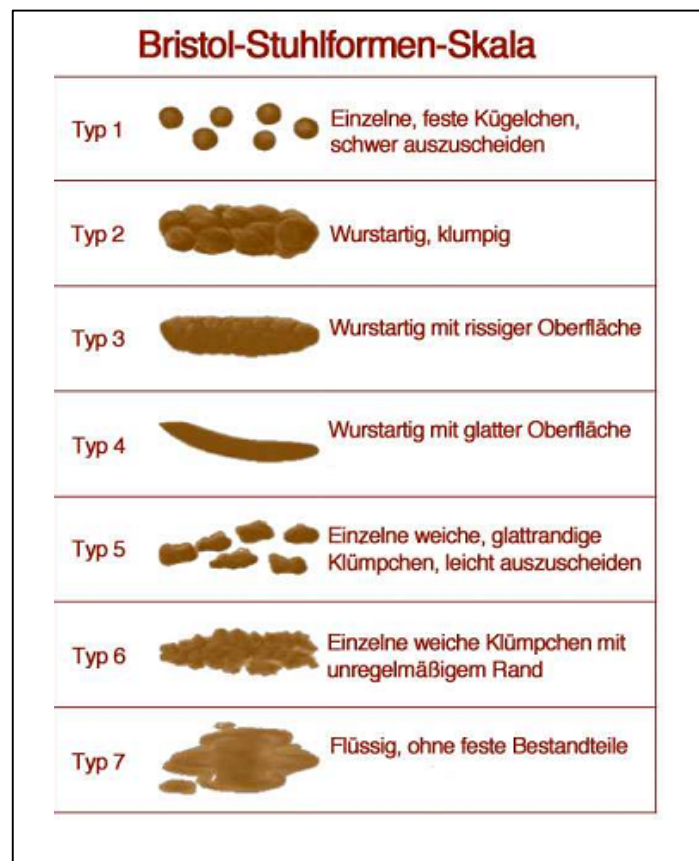
Visit	F-Wert	p-Wert
Visit 2	2,765	0,105
Visit 3	2,491	0,123

**Abbildung 22:** ANCOVA des IBSSS. Anmerkung: \* $p < 0,05$

#### 4.5.3 Bristol Stuhlformen Skala, deskriptiv und ANCOVA

Alle Patienten/-innen mussten in der vierwöchigen Behandlung jede Woche den Bristol Stuhlformen Score ausfüllen. Dieser Score gibt die Stuhlform, die Art des Stuhlgangs und auch indirekt die Subgruppe der Reizdarmpatienten/-innen wieder. In Abbildung 23 ist er zur Verdeutlichung nochmals aufgezeigt.





**Abbildung 23:** Bristol Stuhlformen Skala

Die Unterscheidung der Typen wurde von den Patienten/-innen selbst durchgeführt und bezog sich auf die durchschnittliche Beurteilung des Stuhls der letzten sieben Tage. Die Mittelwerte beider Interventionsgruppen sind in Abbildung 24 gezeigt.

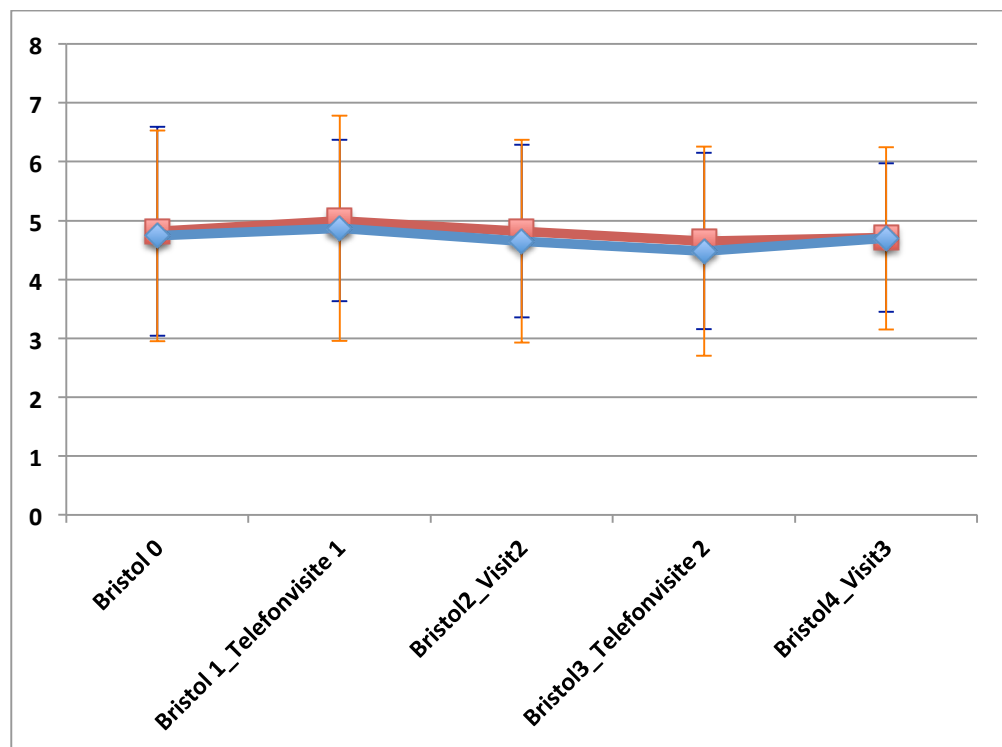
Beide Gruppen waren im Bereich zwischen Typ 4 und 5 einzuordnen mit im Schnitt eindeutiger Tendenz zu Typ 5. Dieser beschreibt wie oben abgebildet weiche, einzelne Klümpchen. In der Verum-Gruppe sind die Werte minimal höher als die der Placebo-Gruppe. Dies bedeutet durchschnittlich gesehen weicheren Stuhlgang in der Neu-P11 Gruppe.

Verum	Mittelwert [95% KI*]	Min	Max	SD
Visit 1	4,82 [3.90, 5.74]	1	7	1,776
Tel.1	5 [4.3, 5.7]	3	7	1,369
Visit 2	4,82 [4.06, 5.58]	2	7	1,468
Tel. 2	4,65 [3.88, 5.42]	2	7	1,498
Visit 3	4,71 [4.06, 5.36]	3	6	1,263

Placebo	Mittelwert [95% KI*]	Min	Max	SD
Visit 1	4,74 [3.97, 5.51]	1	7	1,789
Tel. 1	4,87 [4.04, 5.70]	1	7	1,914
Visit 2	4,65 [3.91, 5.39]	1	7	1,722
Tel. 2	4,48 [3.71, 5.25]	1	7	1,78
Visit 3	4,7 [4.03, 5.37]	2	7	1,55

**Abbildung 24:** Deskriptive Daten der Bristol Stuhlformen Skala. *KI\**Konfidenzintervall, *SD*: Standardabweichung, *Min*: Minimum, *Max*: Maximum.



**Abbildung 25:** Bristol Stuhlformen Skala Mittelwerte mit SD. *rot*: Verum; *blau*: Placebo

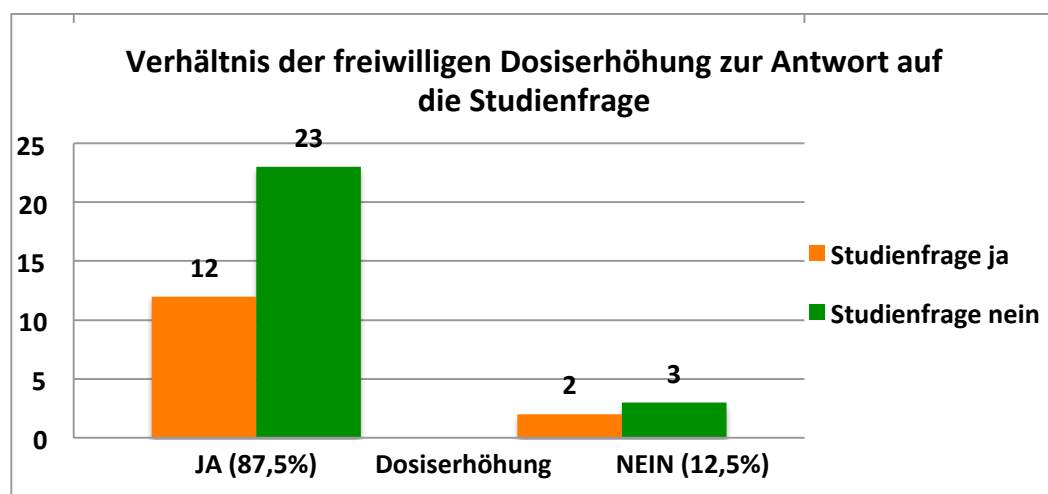
In der ANCOVA Berechnung sollte nun gezeigt werden, ob ein signifikanter Einfluss zwischen Gruppe und Ergebnis vorhanden war. Alle p-Werte waren um ein vielfaches größer als das Signifikanzniveau von 5 Prozent. Somit ist in dieser Studie kein verbessernder Effekt auf die Stuhlform durch die Gabe von Neu-P11 oder des Placebos zu verzeichnen.

Visit/Telefon	F-Wert	p-Wert
Tel. 1	0,038	0,847
Visit 2	0,087	0,770
Tel. 2	0,079	0,781
Visit 3	0,002	0,960

**Abbildung 26:** ANCOVA Bristol Stuhlformen Skala. *Anmerkung:*\*  $p < 0,05$

#### 4.6 Auswertung der Dosiserhöhung

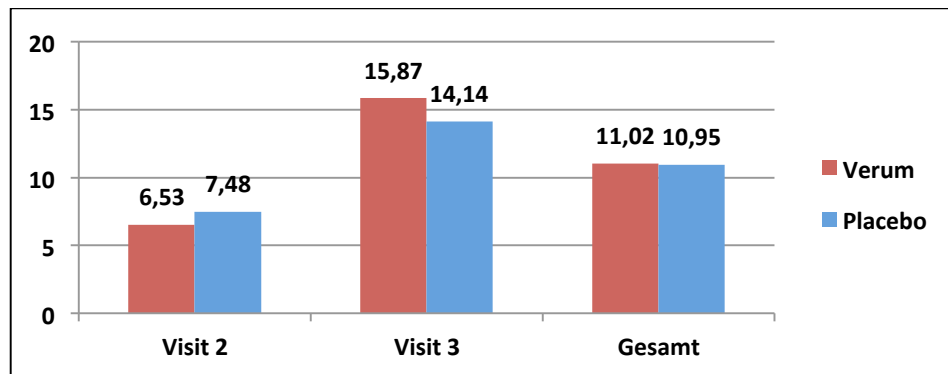
Jede/r Teilnehmer/-in bekam bei Visit 2 die Frage gestellt, ob er die Dosis auf zwei Tabletten (20mg auf 40 mg) erhöhen möchte. Die Abbildung 27 zeigt die Anzahl der Patienten/-innen, welche die Dosissteigerungen wollten. 35 von 40 Personen (87,5 Prozent) und damit der Großteil der Teilnehmer/-innen wählten eine Dosiserhöhung. Andererseits kann man den Anteil derjenigen herausfinden, welche nach der Dosiserhöhung auf die Studienfrage mit „Ja“ geantwortet haben. Das waren 12 von 35 (34,3 Prozent) der Reizdarmpatienten/innen.



**Abbildung 27:** Anzahl der freiwilligen Dosiserhöhungen in Bezug zur Antwort auf die Studienfrage bei Visit 2

#### 4.7 Auszählung der Drug Accountability List, Patienten-Compliance

Alle Patienten/innen hatten die Aufforderung, die mit 21 Tabletten befüllten Medikamentendosen zu der nachfolgenden Visit mitzubringen. Bei Visit 2 sollten es bei korrekter Einnahme noch 7 Tabletten sein, die zurückgebracht werden. An Visit 3 waren es 14 Tabletten welche abgegeben werden sollten. Dies erklärt sich daher, dass bei Visit 2, zwei Medikamentendosen jeweils mit 21 Tabletten ausgegeben wurden. Indirekt lässt sich mit dem in Abbildung 28 dargestellten Diagramm eine ungefähre Aussage zur Patienten-Compliance treffen. Mehr zurückgegebene Tabletten sprechen für eine schlechtere Compliance. Die beiden Interventionsgruppen unterscheiden sich darin nur minimal.



**Abbildung 28:** Anzahl der zurückgegebenen Tabletten

#### 4.8 Auswertung der Sicherheitsendpunkte und Gründe für Drop-Out

Aus der Placebo-Gruppe waren zwei Patienten/-innen (8%) aus der Studie ausgetreten, welche als Drop-outs geführt wurden. Die Gründe des Ausscheidens in der Placebo-Gruppe waren, in einem Fall ein zu anstrengender und zu langer Anfahrtsweg nach Großhadern. Ein weiterer Teilnehmer fand, dass er von der Studie (dem Studienmedikament) nicht profitieren würde und daher lieber abbrechen möchte. Ein/e Teilnehmer/-in war bereits zum Zeitpunkt der Telefonvisite 1 nicht mehr zu erreichen. In der Verum Gruppe beendeten vier Personen (19%) vorzeitig die Studie. Betrachtet man die ITT Auswertung so fallen die 3 Drop-out Patienten/-innen, welche vor Visit 1 die Studie beendeten weg. 3 (6,9%) von 43 Patienten/-innen schieden aus den unten genannten Gründen frühzeitig aus.

Zwei Probanden/-innen erschienen nicht zur Studienvsiste 2 und eine Patientin nahm einschließlich Visit 2 teil. Diese gab an, sich antriebslos und müde zu fühlen und wollte daher nicht weiter das Studienmedikament einnehmen.

Auf telefonische Nachfrage gaben die noch nicht genannten Drop-out Patienten/-innen an, die Teilnahme an der Studie sei ihnen zu aufwändig oder sie hätten sich doch für eine andere Art der Behandlung entschieden.

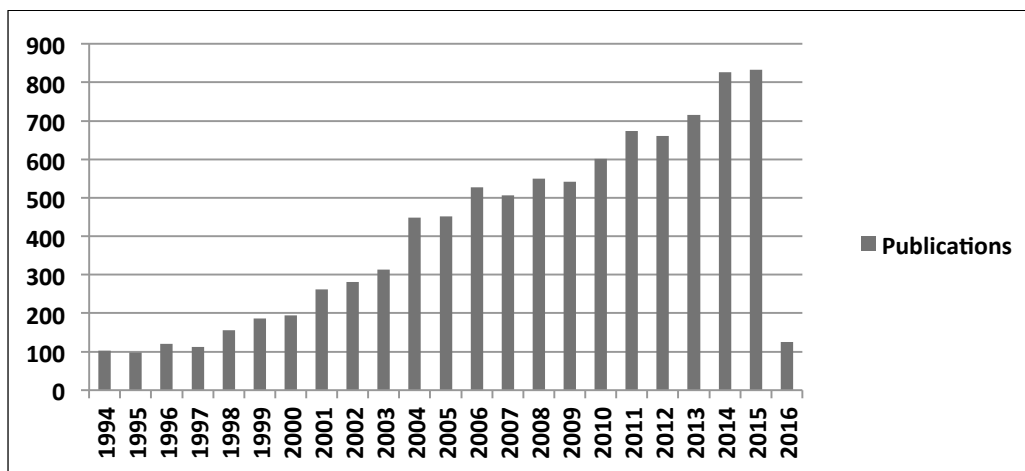
Die als Endpunkte der Patientensicherheit dokumentierten Puls- und Blutdruckwerte, sowie die kurze körperliche Untersuchung an den jeweiligen Visits waren bei allen Probanden/-innen auch nach vierwöchiger Intervention im Normbereich.

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemeine Diskussion

In den letzten 20 Jahren ist die Anzahl der wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Reizdarmsyndrom kontinuierlich gestiegen. Dies zeigt Abbildung 29 deutlich.

Die Ursachen für diesen steten Zuwachs an Veröffentlichungen sind vielseitig.



**Abbildung 29:** Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen pro Jahr seit 1994 zum Begriff „Irritable Bowel Syndrome“ gesucht auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (National Center of Biotechnology Information. Pubmed, 2016).

Zum einen könnte dies mit der schon genannten hohe Prävalenz des Syndroms von global etwa 11,2 Prozent (Lovell and Ford, 2012b) und der doch eingeschränkten und reduzierten Lebensqualität der RDS-Patienten/-innen mit gleichzeitig hohen Kosten für die nationale Gesundheitsversorgung verbunden sein (Chang, 2004; Drossman et al., 2000; Longstreth et al., 2003). Zum anderen ist die langfristige Therapie immer noch eine Herausforderung (Soares, 2014), die Patienten/-innen sind oft unzufrieden mit den konventionellen rein symptomlindernden Therapieformen (Hulisz, 2004). Die Behandlung muss sich weiterhin der multifaktoriellen Genese, durch ein breitgefassetes Spektrum aus pharmakologischen, psychologischen und alternativen Methoden anpassen (Chang, 2014). Hiermit ist das Interesse groß und der Bedarf gegeben für die Patienten/-innen bessere und befriedigendere Behandlungsoptionen zu entwickeln. Hinzu kommt, dass in

größeren Studien nur wenige der zahlreich entwickelten Medikamente den Erwartungen gerecht werden konnten (Bokic et al., 2015). Außerdem sind die Forschungsansätze aufgrund der Verschiedenheit der Einflüsse, der noch immer unklaren Pathologie und der großen Anzahl an möglichen Ursachen des Syndroms sehr zahlreich.

Die Ätiologie dieses Syndroms ist multidimensional und komplex (Sperber and Drossman, 2012), daher ist die Auseinandersetzung mit dem zu Grunde liegenden pharmakologischen Wirkprinzip unserer Studie wichtig.

### **5.1.1 Pathologie des Reizdarmsyndroms, eine kritische Beleuchtung**

Zur Veranschaulichung der möglichen Auslöser und Wechselbeziehungen kann derzeit am ehesten, die schon weiter oben erklärte Adaption, an das biopsychosoziale Modell nach G. Engel eingesetzt werden (Chang, 2014; Drossman, 2006; Engel, 1980; Tanaka et al., 2011).

Die Abbildung 1 im Einleitungsteil zeigt dieses Modell. Hier sind die Zusammenhänge und Einflüsse, die bei der Entstehung eines Reizdarmsyndroms mitwirken, dargestellt.

Die Mehrheit der unterschiedlichen Faktoren wurde bereits in den Erläuterungen zu den pathophysiologischen Forschungsergebnissen angesprochen und geschildert.

Inwieweit diese verschiedenen Ansätze und deren Auswirkungen auf das Syndrom voneinander zu trennen sind, welche Auslöser grundlegend sind und wie groß der Anteil z.B. der viszeralen Hypersensitivität insgesamt dabei ist, bleibt dennoch zu klären.

Da die Idee dieser Studie auf der Reduktion der Motilität und der Verminderung der Sensitivität des Darms durch Piromelatonin aufbaut, soll besonders auf diese beiden Punkte detaillierter und teils auch kritischer eingegangen werden.

#### **5.1.1.1 Darmmotilität**

Dass Piromelatonin (Neu-P11) die Motilität und Sensibilität reduziert bezieht sich auf unterschiedliche Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen.

In einem Modellversuch mit Mäusen, wurde die Darmbewegung und der Kolontransit (Colon expulsions) nach Gabe von Melatonin und Neu-P11 gemessen. Alle beiden Wirkstoffe senkten die Motilität und Kontraktilität. Neu-P11 erreichte eine stärkere Verminderung der Darmbewegungen als Melatonin (Chen and Storr, *nicht publizierte Daten*; Storr et al. 2011).

In einem weiteren Tiermodell produzierte man in zwei unterschiedlichen Modellen abdominalen Schmerz. Intraperitoneal und intraluminal, also im Mauskolon wurde Senföl, Capsaicin-Lösung und Essigsäure injiziert. Die Schmerzen und die damit verbundenen Verhaltensveränderung der Tiere ließen sich durch Melatonin-Agonisten wie Neu-P11 besser und länger hemmen als durch Melatonin (Chen et al., 2014).

Gleichzeitig wies man durch Blockade von MT-Rezeptoren, mit 4P-PDOT (4-Phenyl-2-Propionamidotetralin, selektiv MT2-Rezeptor), Luzindol (nicht selektiv MT1 u. MT2) und Naloxon (Antagonist an Opioid-Rezeptoren) eine Beteiligung von MT2 und Opioid-Rezeptoren beim schmerzhemmenden Effekt von Melatonin (Neu-P11) nach (Chen et al., 2014).

Mit hinzu kommt, dass drei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien zeigen konnten, dass die orale Einnahme von Melatonin eine Verbesserung der RDS-Symptome auslöste (Lu et al., 2005; Saha et al., 2007; Song et al., 2005). (siehe auch 2.2)

Auch nach ausgedehnter Literatursuche wurde nur eine ähnliche Studie gefunden, die nicht die Wirkung von Melatonin sondern von einem Melatonin-Rezeptor-Agonisten beim RDS untersucht. Eine russische Studie zum Effekt und zur Sicherheit von Agomelatin, (Valdoxan®) bei 28 RDS-Patienten/-innen mit einer milden Form der Depression, konnte die Sicherheit des Medikaments bestätigen. Gleichzeitig war die Compliance hoch und die psychopathologischen Befunde und der Gesundheitsstatus besserten sich signifikant (Balakina et al., 2014).

Es gibt des Weiteren einige Studien, die Hinweise auf eine veränderte und gestörte Motilität und teilweise auch eine beschleunigte oder verlangsamte Transitzeit je nach Subtyp liefern (Camilleri et al., 2008; Clemens et al., 2003; Gunnarsson and Simrén, 2009; McKee and Quigley, 1993). Somit scheint der pharmakologische Ansatz vielversprechend, da auch andere Studien zur Pathogenese ähnliche Schlussfolgerungen lieferten, welche dies untermauern.

Mediziner der Mayo Clinic etwa wollten Patienten/-innen mit der Diarrhoe-dominanten Form des RDSs nach Motilität, Kapazität und Stuhlmengen im gesamten GI-Trakte untersuchen. Durch eine Szintigraphie konnte man, das mit Technetium (Tc-99m) bzw. Indium-111 (In-111) markierte Essen genau verfolgen und die Transitzeiten bestimmen. Mit dieser Technik fanden sie bei 7 von 10 Reizdarmpatienten/-innen, verglichen mit fünf gesunden Probanden/-innen, eine schnellere Transitgeschwindigkeit im Kolon nicht



jedoch im Magen und Dünndarm. Daraus konnte man schließen, dass der Diarrhoe-dominanten Form eine vermehrte proximale Kolonmotilität als mögliches pathophysiologisches Prinzip zugerechnet werden kann. Des Weiteren stand die Kapazität des proximalen Kolons im Zusammenhang mit der Frequenz der Defäkation(Vassallo et al., 1992).

Mit der Methode eines Provokationstests und abgestuften Dehnungen des recto-sigmoidalen Teils des Darms, konnte man zwei Arten der Kolonmotilität unterscheiden.

So konnte bei RDS-O und RDS-D Patienten/innen in Relation zu Gesunden keine Unterschiede im Anteil an langsamen Kontraktionen (>15 s) gefunden werden.

Bei RDS-D Patienten/-innen hingegen war die Zahl an schnellen Kontraktionen mit hohen Frequenzen(<15s), im Vergleich zu den Teilnehmer/-innen mit RDS-O und der Kontrollgruppe signifikant erhöht(Whitehead et al., 1980).

In einer anderen Studie zur Compliance und Sensibilität des Rektums mit 14 RDS-O und 15 RDS-D Patienten/-innen konnten ebenfalls Unterschiede innerhalb der Patienten/-innen gefunden werden. Mittels Druck-Messkatheter entdeckten die Forscher Unterschiede zwischen den Subgruppen in der gemessenen motorischen und sensorischen Verarbeitung von Druck auf die Darmwand des Rektums(Steens et al., 2002).

In diesen Schilderungen zur Darmmotilität und dem Zusammenhang zum RDS wird klar, dass es viele Hinweise gibt, die eine veränderte Eigenbewegung des Darms bestätigen. Dabei finden sich jedoch oft Studien mit unterschiedlicher Methodik und manchmal auch sehr kleinen Fallzahlen. Ein Beispiel für eine wichtig zu beachtende Wechselwirkung auf die Darmmotilität ist das Darmgas.

Das Gefühl von Blähungen bestimmt bei vielen Patienten/-innen das Beschwerdebild. Lasser *et al.* fanden in den 1970er Jahren heraus, dass weniger das Volumen des Gases für die Beschwerden verantwortlich ist, als es vielmehr eine veränderte Motilität und eine anormale Schmerzwahrnehmung sein könnte(Haderstorfer et al., 1989; Lasser et al., 1975).

Serra *et al.* untersuchten die Rolle von Meteorismus und abdomineller Distension beim Reizdarmsyndrom. Sie verglichen die Bewegungen und die Toleranz eines in das Jejunum zugeführten Gasgemisches bei Reizdarmpatienten/-innen und gesunden Probanden/-innen. Das Resultat war eine verminderte Transitzeit, vermehrte Gasretention und

stärkere Beschwerden, wie Blähungen und abdominelle Schmerzen bei einem Großteil der Reizdarmgruppe(Serra et al., 2001).

Diese Gasretention kann zum einen durch einen verlangsamten Gastransport im Darm zu Stande kommen. Zum anderen könnte sie auch auf gesellschaftlich begründeten und damit willkürlichen Hemmungen beruhen diese Flatulenzen abgehen zu lassen.

Darmgas könnte daher sowohl Ursache als auch Wirkung einer veränderten Peristaltik sein. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hängt jedoch von den Techniken und der Methodik der Untersuchungen ab(Drossman et al., 1997; Serra et al., 2001).

Törnblom *et al.* maßen etwa die Colon Transit Time (CTT) bei Gesunden und RDS-Patienten/-innen durch den Einsatz von röntgendichten Markern und Fluoroskopie. Die gesamte und die segmentale Transitzeiten wurden unterschieden. Die CTT war nur in 20 Prozent der RDS-Fälle abweichend von der Norm, 15 Prozent hatten eine gesteigerte und 5 Prozent eine reduzierte Transportzeit. Zusammengefasst hatte die CTT signifikante Auswirkungen auf die Darmtätigkeit, im Besonderen auf die Stuhlform und Stuhlfrequenz. Anders ausgedrückt, eine hohe Transitzeit ist meist mit Diarrhoe und häufigem Stuhlgang verknüpft. Die anderen Symptome, wie etwa Schmerz, Völlegefühl oder Blähungen zeigten keine oder wenige Zusammenhänge zu den Transitzeiten(Törnblom et al., 2012).

Die Kolonmotilität und auch die Dünndarmmotilität wird von teilweise noch wenig erforschten intrinsischen Mechanismen gesteuert und ist auch von der individuellen Sensibilität und Modulation externer Faktoren abhängig(McKee and Quigley, 1993; Quigley, 2005)

Diese äußeren Umstände wie etwa psychischer Stress (Mayer et al., 2001) oder das Zuführen einer Mahlzeit (Deiteren et al., 2010) können die Symptome von Patienten/-innen verschlechtern.

So zeigte etwa das autonome Nervensystem von RDS-Patienten/-innen stärkere vagale und endokrine Reaktionen, auf eine Nahrungszufuhr als bei gesunden Probanden/-innen (Elsenbruch and Orr, 2001).

Bei weiterer Betrachtung der Pathogenese und der Rolle der Motilität, ist auch die so bezeichnete Brain-Gut Axis von wichtiger Bedeutung. Dieser Begriff umfasst, wie bereits erläutert, die doppelt gerichtete Beziehung von ZNS, Hypothalamus-Hypophysen-Achse und dem enterischen Nervensystem, verbunden über neuronale, immunologische und

endokrine Prozesse(Collins and Bercik, 2009). Fukudo *et. al* konnten beispielsweise zeigen, dass intravenös gespritztes CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), was zur Ausschüttung von ACTH und Cortisol führt, und in Folge die Kolonmotilität von RDS-Patienten/-innen im Vergleich zu Gesunden, signifikant steigerte(Chang and Talley, 2011; Fukudo et al., 1998). Es existieren viele unterschiedliche Informationen zur Motilität beim Reizdarm. Die meisten bestätigen eine Beteiligung der Motilität in der Genese, wenngleich auch durch die Erforschung die Komplexität der intrinsischen Regulation und der Einwirkungen von „außen“ hervorgebracht wird.

Zusammenfassend ist der Ansatz der veränderten und im Falle von RDS-D Patienten/innen gesteigerten Motilität von vielen oft sehr unterschiedlichen gestalteten Studien für das Kolon(Cole et al., 2002; Steens et al., 2002) und teilweise für den Dünndarm(Kellow et al., 1988) beschrieben und belegt worden. Ebenfalls konnte für die Untergruppen RDS-O und RDS-D eine verlangsamte bzw. erhöhte Motilität nachgewiesen werden, was ja der Ansatzpunkt des hier getesteten neuen Medikaments war(Whitehead et al., 1980).

Problematisch dabei ist der oft uneinheitliche Studienaufbau der Untersuchungen, die Variationen in Methodik und Fragestellung und auch die häufig kleinen Patientenzahlen. Es fehlt außerdem noch die Entdeckung oder Erkennung eines grundlegenden motorischen Musters, welches als Indiz oder als Marker für ein Reizarmsyndrom gelten kann(Chey et al., 2001; McKee and Quigley, 1993). Einflüsse wie psychischer Stress oder der Effekt einer Nahrungsaufnahme können die Motilität verändern, und dies ist auch durch Studien belegbar(Deiteren et al., 2010; Konturek et al., 2011). Es ist somit wichtig bei der Bewertung von Studienergebnisse, diese Erkenntnisse mit einzubeziehen und auch kritisch zu hinterfragen. Es kann z.B. entscheidend sein wie streng die Einschlusskriterien gestaltet waren oder ob eine Diät vorgeschrieben wurde oder ob die Einnahme von z.B. Antidepressiva erlaubt war, wie oft wurden die Notfallmedikamente verwendet? Hier kann der Effekt einer Intervention durch die verschiedensten Störfaktoren über- oder unterschätzt werden.

Dennoch ist es für diese Studie sinnvoll die Motilität bei der Diarrhoe-prädominanten Form des RDS zu reduzieren. Zu beachten ist auch, was Ursache und Wirkung der veränderten Motilität und den damit assoziierten Verdauungsproblemen war.

#### 5.1.1.2 Hypersensibilität

Hypersensibilität gegenüber abdominellem Schmerz wird ebenfalls als wichtiges Element der multifaktoriellen Pathophysiologie gesehen.

Zum Test dieser Hypothese verglichen bis dato die meisten Fall-Kontroll-Studien Reizdarmpatienten/-innen und Gesunde auf ihre Empfindlichkeit gegenüber rektaler Dehnung durch Ballonkatheter (Bouin et al., 2002; Nozu and Kudaira, 2009; Ritchie, 1973; Wilder-Smith and Robert-Yap, 2007). RDS-Patienten/-innen berichteten mit dieser Technik früher, also bei kleineren Volumina von Schmerzen, und auch die gleichen Dehnungsdrücke empfanden sie als schmerzhafter (Whitehead et al., 1990).

Andere Forschergruppen versuchten das neuronale Zusammenspiel von Darmwand und ZNS mittels Neuro-Imaging-Verfahren zu ergründen.

Tillisch *et al.* führten eine Metaanalyse über Studien durch, welche mit Hilfe von Bildgebungsverfahren wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronen Emissions Tomographie (PET) versuchten, die zentrale und emotionale Verarbeitung von viszeralem Schmerz zu erforschen. Bei Reizdarmpatienten/-innen waren insbesondere Bereiche, die für die emotionale, vegetative Regulierung (Amygdala, anteriore Gyrus cinguli) verantwortlich sind aktiver, verglichen mit denen von gesunden Probanden/-innen. Gleichzeitig hatte die Kontrollgruppe eine im Vergleich gesteigerte neuronale Aktivität im medialen und lateralen präfrontalen Cortex (Tillisch et al., 2011).

Eine Verbindung von Hypersensibilität und veränderter Kolonmotilität wurde in einer weiteren Untersuchung beschrieben. Ebenfalls im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen entdeckte man einen erhöhten Motilitätsindex bei Reizdarmpatienten/-innen während Dehnung im Colon descendens. Insgesamt hatten die Patienten/-innen eine niedrigere Schmerzschwellen als die gesunden freiwilligen Teilnehmer/-innen (Kanazawa et al., 2008).

Diese Studienresultate geben sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene Hinweise, dass Unterschiede in der Verarbeitung und Wahrnehmung von viszeralem Schmerz beim Reizdarm bestehen. Der Vollständigkeit halber, sollen aber auch Ergebnisse genannt werden, welche keine oder andere Unterschiede bezüglich der viszeralen Sensitivität gefunden haben.

So kommt, gegensätzlich zu den oben beschriebenen Ergebnissen, eine andere Fragestellung zu keinem Unterschied der Schmerzschwelle von Reizdarmpatienten/-innen und Gesunden auf Druck durch einen Barostat-Messung. Die Akzeptanz von Volumen hingegen war in der Diarrhoe-dominanten Gruppe vermindert. Der Muskeltonus im Rektum war gleichzeitig, im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesteigert (Spetalen et al., 2009). Camilleri *et al.* fanden in einer Studie zur Testung der motorischen, sensorischen und autonomen Funktionen an 122 RDS-Patienten/-innen ebenfalls Daten, die mehr eine wechselhafte, differenzierte Rolle der Hypersensibilität darstellen.

So hatten nur 20,5 Prozent der Reizdarmgruppe eine gesteigerte und 16,5 Prozent sogar eine reduzierte rektale Sensibilität (Camilleri et al., 2008).

In einer größeren Umfrage zur viszeralen Sensibilität, abdominellem Schmerz und den begleitenden Symptomen an 443 Reizdarmpatienten/-innen, gaben nur etwa ein Drittel (29%) der Befragten, abdominale Schmerzen als das vorderdringlichste Problem an. 60 Prozent der Teilnehmer/-innen waren durch Blähungen und Distension am stärksten eingeschränkt (Lembo et al., 1999). Eine andere Querschnittsstudie kam dagegen zum Ergebnis, dass abdominale Schmerzen der Hauptgrund von RDS-Patienten/-innen für eine Arztkonsultation waren (Hungin et al., 2005). Hierin sieht man auch die teils schwierige Datenlage. Teilweise liegen eben auch gegensätzliche Aussagen vor, welche aber bei der Bewertung eines pathophysiologischen Prinzips genannt werden sollten, um eine differenzierte Sicht möglich zu machen.

Auch externe Einflüsse haben eine schwierig einzugrenzende Einwirkung auf die abdominale Sensibilität.

Die Methodik einiger Fragestellungen zur kolorektalen Sensibilität blenden bewusst Einflüsse wie Nahrungsaufnahme oder Stress aus und geben daher weniger verwertbare Antworten (Gunnarsson and Simrén, 2009).

Die Hinweise auf eine gesteigerte viszerale bzw. abdominale Sensibilität sind insgesamt groß, jedoch offenbaren sich auch immer wieder Ergebnisse einzelner Fragestellungen, welche die Komplexität der Entstehung dieser Symptome aufzeigen und eine kontroverse Sichtweise wichtig machen. Inwieweit weitere Variablen, wie Infektionen, intestinale Immunreaktionen, psychosoziale Faktoren oder neuroendokrine Botenstoffe das enterische Nervensystem und auch die periphere und zentrale Schmerzwahrnehmung

beeinflussen ist noch weiter zu erforschen und gibt Raum für neue Hypothesen(Barbara et al., 2011b)

Somit ist sowohl die Rolle der Motilität als auch die der Hypersensibilität in Verbindung mit den anderen Faktoren der Pathogenese dieser Erkrankung zu sehen. Weiterhin ist die konsequente Validierung der Diagnosestellung und auch der Einschlusskriterien ähnlicher Studien, für die objektive Betrachtung der Resultate von Bedeutung. Die Pathophysiologie sollte daher weiter erforscht werden, da sich damit der Weg für neue Therapieoptionen und ein tieferes Verständnis der Darmfunktion erschließt.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielt die Brain-Gut-Axis eine zentrale, wenn auch noch schwierig zu verstehende Rolle, für die Entstehung eines Reizdarmsyndroms. Damit öffnen sich einerseits viele Möglichkeiten, Einfluss auf diese „Achse“ zu nehmen und es ergeben sich Chancen auf weitere Therapieoptionen(Fichna and Storr, 2012). Es stellt aber auf der anderen Seite, durch die bidirektionalen Verbindungen auf vielen verschiedenen Ebenen, auch eine Herausforderung dar.

Zusammenfassend sind die beiden für Neu-P11 beschriebenen Ansätze des Medikaments mitentscheidende Faktoren in der multifaktoriellen Genese des Syndroms und lassen den Ausgangspunkt der beschriebenen Studie als sinnvoll und richtig erscheinen. Mit einer pharmakologischen Wirkung auf die Motilität und viszerale Sensitivität könnte also eine gewünschte Verbesserung der Symptome eintreten.

### **5.1.2 Die Diagnosestellung, eine Herausforderung?**

#### **5.1.2.1 Rom III Kriterien**

Die Historie der symptombezogenen Richtlinien beginnt in 1978 mit den Richtlinien nach Manning, basierend auf 6 Hauptkriterien, wovon mindestens 3 erfüllt sein müssen (Manning et al., 1978). Später kamen der Kruis Score und die Rom I und II Kriterien hinzu(Dang et al., 2012).

Nach der Etablierung der Rom III Kriterien im Jahr 2006 wurden viele Studienpatienten/-innen mit Hilfe dieser symptomorientierten Diagnosestellung in die unterschiedlichsten Untersuchungen eingeschlossen(Longstreth et al., 2006). Ebenso bei der vorliegenden Studie zur Wirkung von Neu-P11. So fand man bei einem Vergleich der verschiedenen symptomabhängigen Diagnose-Scores heraus, dass die beste Validität und Anwendbarkeit bei Verwendung der Manning Kriterien erreicht wurde(Dang et al., 2012).

Die Rom II-Kriterien stellen laut dieser Auswertung die meisten Ergebnisse zur Validierung bereit. Sie wurden bisher am häufigsten angewandt. Die Rom III Fragen wurden bis ins Jahr 2011 weniger häufig eingesetzt und wurden daher auch noch nicht hinterfragt bzw. evaluiert (Dang et al., 2012).

Ford *et al.* führten diesbezüglich 2013 eine Bewertung und Analyse der aktuellen Rom III Kriterien durch. Von den 555 Reizdarmpatienten/-innen, die Rom III erfüllten, hatten nur 365 sicher die Diagnose eines Reizdarmsyndroms. Hier zeigte sich eine relativ geringe Sensitivität von 68,8 Prozent, mit der die Kriterien ein RDS tatsächlich diagnostizieren konnten.

Die Spezifität zur Erkennung der Nicht-Reizdarmpatienten/-innen lag bei 79,5 Prozent.

Hier wurde eine positive Likelihood Ratio (LR+) von 3,35 für die Rom III Kriterien gefunden. Dies bedeutet eine lediglich um das etwa 3,3 fach gesteigerte Wahrscheinlichkeit eines RDS, wenn der/die Patient/-in die Rom III Kriterien erfüllt. Der positiv prädikative Wert, welcher den Vorhersagewert eines positiven Testergebnisses widerspiegelt, lag bei 45,2 Prozent (Ford et al., 2013).

Fasst man die Ergebnisse dieser Validierung zusammen, dann findet man nur eine mittelmäßige Aussagekraft der Rom III und auch der anderen Kriterien, ein Reizdarmsyndrom zu erkennen. Die Rom I Kriterien waren in dieser Untersuchung die zuverlässigsten (Ford et al. 2013).

Die rein symptomabhängige Diagnose mit Hilfe von einfachen Merkmalen wie etwa, Verbesserung nach Defäkation oder Änderung der Stuhlfrequenz seit einem gewissen Zeitraum (siehe Abb. 2) beinhaltet demnach mögliche Fehlerquellen. Die Gründe für eine falsch positive oder falsch negative Einordnung sind aber oft noch wenig untersucht.

Nebenbei wirkt sich auch der wechselhafte Verlauf der Symptome und deren variable Stärke und Art, erschwerend auf die definitive Diagnosestellung aus (Chey et al., 2015; Ford et al., 2008a; Layer et al., 2011).

Ein wichtiger Punkt bei der Anwendung dieser symptomgebundenen Diagnosemerkmale bleibt auch noch zu bedenken. Nämlich, dass bis dato keine einheitlich akzeptierte Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms, eben auch keine rein symptombezogene existiert, welche als Grundlage der Diagnosestellung gelten könnte.

Abschließend sind die Rom III Kriterien, auch aufgrund mangelnder Alternativen, der aktuelle Standard der symptombezogenen Diagnosestellung und somit durchaus richtig

in der Anwendung für diese Studie. Selbstverständlich sollte bei der Verwendung auf die schon genannten Alarmsymptome geachtet werden. Durch Beachtung dieser „Red Flags“ stieg der positiv prädikative Wert in einer retrospektiven Studie mit 98 RDS Patienten/-innen auf 100 Prozent (Vanner et al., 1999). Um eine möglichst korrekte Einordnung und Bewertung von Ergebnissen aus randomisierten Studien mit derartigen Kriterien zu erzielen, muss man aber die genannten Limitierungen miteinbeziehen.

#### 5.1.2.2 Die wechselhafte Symptomatik

Die Unterteilung aller Reizdarmpatienten/-innen in drei symptomorientierte Untergruppen und folglich auch die angepasste Therapie ist sinnvoll, birgt aber auch verschiedenen Probleme. Weiter oben wurde bereits die Einteilung der drei Gruppen (RDS-D, RDS-O und RDS-A) nach dem Merkmal der Stuhlkonsistenz und der Stuhlgewohnheiten erklärt. Beobachtet man RDS-Patienten/-innen über einen Zeitraum von zwölf Jahren, so zeigt sich die Variabilität der Symptome. Halder *et al.* verfolgten mittels einer longitudinalen populationsbasierten Studie die Symptomatik von Personen mit funktionellen Magen-Darmerkrankungen (FGID). In der Gruppe aller Reizdarmpatienten/-innen (n=158), berichteten bei der Abschlussbefragung, 55,1 Prozent der Personen keine der anfangs beschriebenen Beschwerden mehr zu haben. Ein Drittel der RDS-Gruppe gehörte nach der Beendigung der Befragung einer anderen RDS-Subgruppe an (Halder et al., 2007).

In einer großen Studie zu Prävalenz des Syndroms fand man ähnliche Daten. 38 Prozent der Befragten, die zu Beginn den Diagnosekriterien (Manning, Rom II) entsprachen, erfüllten nach einem Jahr Follow-up nicht mehr die Kriterien (Saito et al., 2002).

Eine weitere Langzeituntersuchung mit Dyspepsie-, gastro-ösophagealen Reflux- und RDS-Patienten/-innen zeigte, dass nach 10 Jahren nur 19 Prozent der RDS-Patienten/-innen noch die Diagnosekriterien nach Manning erfüllten (Ford et al., 2008a). Das lässt auf die Veränderlichkeit und die natürlichen oder „physiologischen“ Schwankungen der Beschwerden schließen.

Eine multizentrische Studie mit 209 Reizdarmpatienten/-innen beobachtete die Schwere und den Charakter der einzelnen Beschwerden, wie etwa die Frequenz und die Dringlichkeit des Stuhlgangs oder die Health related Quality of Life (HRQoL), über zwei



Perioden je 28 Tage. Der Anteil der Patienten/-innen mit wechselnder Symptomatik war bei den Diarrhoe-dominaten und Obstipations-dominaten RDS-Patienten/-innen am höchsten. Nur 46 Prozent der RDS-D und 51 Prozent der RDS-O Patienten/-innen blieben in dieser Zeit in den zugeordneten Untergruppen. Der größte Teil wechselte in die Gruppe des alternierenden RDSs (RDS-A). Jedoch sprang kein/e Patient/-in in eine andere dominante Untergruppen, also von RDS-D zu RDS-O oder anders herum (Mearin et al., 2004).

Konsequenterweise ist dann der tatsächliche Anteil der RDS-A Patienten/-innen möglicherweise höher als kurzfristig erfasst wird oder werden kann.

Die beschriebenen Schwankungen der vorherrschenden Reizdarmsymptome, und deren unregelmäßige Intensität macht die Durchführung von klinischen Studien, anhand der Einteilung in Untergruppen schwierig (z.B. Wahl der Einschlusskriterien, nur RDS-D Untergruppe, Therapieeffekte, Endpunkt, AEs...).

Diese Schwankungen im Verlauf einer Studie zu erkennen und eventuell nicht passende Patienten/-innen auszuschließen kann einen weitreichenden Effekt auf die interne Validität haben. Das Führen von Symptomtagebüchern vor der eigentlichen Intervention oder die vorausgeschaltete Verwendung der Bristol Stuhlformen Skala könnte dabei helfen die Subgruppe klarer zu bestimmen. Eine Run-In Phase vor der Studie wird aufgrund der daraus hervorgehenden möglichen Stichprobenverzerrung und der Überlagerung des wahren Effekts durch mögliche Spontanremissionen der Symptome, bei einem dann auch längeren Studiendesign aber nicht empfohlen (Miller, 2014).

Einflüsse wie psychischer Stress, Nahrungsaufnahme oder Schlafmangel sind sowohl bei der Motilität als auch bei der abdominalen Schmerzwahrnehmung nachweislich Modulatoren oder stehen zumindest im Zusammenhang mit den Beschwerden (Bellini et al., 2011; Deiteren et al., 2010; Fukudo et al., 1998).

Ein Medikament zu finden, welches eine umfassende und global verbessernde Wirkung auf die Symptome des RDSs hat, sollte daher auf verschiedene Ebenen ansetzen. Melatonin und auch Melatonin-Agonisten haben meines Erachtens, ähnlich wie auch Serotonin, durch ihre Rezeptorverteilung im ZNS, im enterischen Nervensystem und im Darm daher das Potenzial eine allgemeine Verbesserung beim Reizdarmsyndrom zu erzielen.

## 5.2 Spezielle Diskussion

### 5.2.1 Studienaufbau

Der aktuelle Standard zur Testung der Wirksamkeit eines Medikaments bei der Behandlung von funktionellen Magen-Darm Störungen (FGID), eben auch des Reizdarmsyndroms, ist die Durchführung einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit paralleler Behandlung (Corazziari et al., 2003; Miller, 2014; Veldhuyzen van Zanten et al., 1999).

Einige Autoren thematisieren auch ein Cross-Over Studiendesign. Dieses kann die Auswirkung der Heterogenität der Behandlungsgruppen senken oder zumindest gleich auf die unterschiedliche Intervention verteilen. Dieser Studienaufbau ist jedoch vor allem für so bezeichnete „carry-over Effekte“ und „order-Effekte“ anfällig. Dies bedeutet, dass die Wirkung oder die unerwünschte Wirkung aus der ersten Behandlungsphase bis in die zweite anhält und es dann zu einer Verfälschung des Ergebnisses kommen kann. Zum anderen hat die Reihenfolge („order“) der Zuteilung zu den Interventionen einen Einfluss auf den Outcome, der schwer einzugrenzen ist (Veldhuyzen van Zanten et al., 1999).

Schon früh wurde versucht Richtlinien zu schaffen, die bei der Gestaltung von Studien zu funktionellen Magen-Darm Erkrankungen und RDS helfen. Man konnte damit einheitlichere Methoden verwenden und besser vergleichbare Ergebnisse erzeugen. Die „Klein-Kriterien“ in Abbildung 29 spiegeln die Gütekriterien für das Design, die Auswertung und Vergleichbarkeit von Studien vor ungefähr 25 Jahren wieder. In den folgenden Jahrzehnten wurden viele nach diesen Kriterien aufgebaute Interventionsstudien zum Reizdarmsyndrom veröffentlicht (Spiller, 1999).

#### Kriterien für Reizdarmstudien nach Klein KB 1988

- adäquate Definition der Patienten
- angemessene Messinstrumente
- adäquate Länge ( $\geq 8$  Wochen)
- Placebo-kontrolliert
- adäquate Vergleichbarkeit zur Baseline (Ausgangssituation)
- Generalisierbarkeit (Drop-Outs  $< 15\%$ )
- paralleles Design
- Nebenwirkungen werden beachtet und dokumentiert
- korrekte und angemessene Statistik

**Abbildung 30:** Kriterien nach Klein zur Durchführung von Reizdarmstudien (Klein, 1988)

Sieht man sich nun die bereits abgeschlossenen und publizierten klinischen Studien zur Wirkung von Melatonin beim RDS in Abbildung 31 an, dann entdeckt man diverse Gemeinsamkeiten, aber auch einige Unterschiede.

Das Studiendesign ist wie in unserem Studienprotokoll meist randomisiert und Placebo-kontrolliert. Zwei Untersuchungen von Lu *et al* sind allerdings nach dem Crossover-Design gestaltet und aufgebaut worden. Die Probleme des „carry-over“- und „order-Effekts“ wurden hierfür schon erläutert.

Auch aktuellere Standards zur Planung und Gestaltung von klinischen Reizdarmstudien legen Wert auf einheitlichere Methoden, Endpunkte und Messinstrumente um eine bessere Aussagekraft der Ergebnisse zu erreichen. Dies ist vor allem wegen der rein symptomgebundenen und patientenabhängigen Evaluierung der Therapie bedeutend. In einer Empfehlung der FDA (Food an Drug Administration) zur Planung und Gestaltung von klinischen Studien beim RDS wird eine ein- bis zwei wöchige Screening-Periode vor der eigentlichen Intervention empfohlen. In dieser Zeit kann einerseits die Schwere der Symptome mittels Fragebögen bestimmt werden, andererseits besteht die Möglichkeit das Fortbestehen der gewünschten Einschlusskriterien (Stuhlkonsistenz, Untergruppe,...) zu testen(FDA, 2012). Für Arzneimittel mit kontinuierlicher Wirkung und langfristigen Effekten wird eine Studiendauer von mindestens acht Wochen empfohlen. Danach sollte sich eine Follow-up Phase anschließen, welche auch die Studienabbrecher nachverfolgt(FDA, 2012).

Der Placebo-kontrollierte doppelblinde Studienaufbau hat speziell beim Reizdarmsyndrom wichtige Aufgaben.

Besonders durch drei Methoden wird eine Verringerung von möglichen systematischen Fehlerquellen erreicht.

Einmal durch die Randomisierung: hier wird versucht durch die zufällige Verteilung der Teilnehmer/-innen auf die unterschiedlichen Interventionen, gewisse Störfaktoren (Confounder) gleichmäßiger bzw. zufällig auf die Gruppen zu verteilen.

Zum zweiten soll durch die Verblindung ein Performance Bias oder Information Bias und damit eine ungleiche und uneinheitliche Behandlung von Patienten/-innen vermieden werden. Ebenso wird durch eine Verblindung der Einsatz eines Placebos überhaupt ermöglicht.

Und drittens erzielt man durch eine Intention to treat (ITT) Auswertung eine Verringerung eines möglichen Attrition Bias.

Dies bedeutet, dass unterschiedliche Gründe in jeder Behandlungsgruppe zu einem Drop-out führen können. Damit kann das Ergebnis ungleich beeinflusst worden sein z.B. wenn wegen der Behandlung mit Neu-P11 und den damit in Verbindung stehenden Nebenwirkungen, mehr Studienpatienten/-innen aus der Verum-Gruppe ausscheiden würden als aus der Placebo-Gruppe. Dies führt damit zur Verzerrung der Ergebnisse und somit sollen auch die Drop-outs mit ausgewertet werden.

In der hier beschriebenen Untersuchung zum Effekt von Neu-P11 bei Diarrhoe-dominanten Patienten/-innen wurden viele der genannten Empfehlungen erfüllt. Das Studiendesign folgt dem anerkannten Standard zur Detektion eines möglichen Effekts einer Behandlung oder eines Medikaments bei funktionellen Magen-Darm Erkrankungen. Der Vergleich zu einem Placebo ist aus zwei Gründen beim Reizdarmsyndrom von Bedeutung.

Einmal existiert keine derart etablierte Therapieform mit welcher der Effekt eines neuen Medikaments wirklich verglichen werden kann, und zweitens ist die Placebo-Ansprechrage beim Reizdarm meist sehr hoch. Eine Screening-Periode, wie von der FDA empfohlen, könnte dabei helfen gleichmäßigere Behandlungsgruppen und noch validere Daten zu erzeugen. Diese wurde jedoch nicht durchgeführt. Hier hätte man die zwei Wochen Wash-Out Zeit vielleicht mit einem zwei wöchigen Screening ergänzen können. Obwohl das grundlegende Studiendesign dem aktuellen Standard entspricht, bleiben noch ein paar wichtige Punkte zu beurteilen. Zum Beispiel die Länge der Studie, die verwendeten Einschlusskriterien, die Wahl der Endpunkte und die Fallzahl haben einen maßgebenden Effekt auf den Outcome(Mangel, 2004; Miller, 2014; Spiller, 1999).

### **5.2.2 Studiendauer**

Diese Studie war pro Teilnehmer/-in auf sechs Wochen ausgerichtet, davon waren zwei Wochen Wash-Out und vier Wochen reine Interventionszeit. Eine Datenerfassung fand je nach Fragebogen dreimal oder fünfmal statt. Die Studienfrage (Adequate Relief Question) wurde viermal beantwortet bei T2, V2, T3 und V3. Das sind die zeitlichen Eckpunkte.

Die Gründe für eine längere Studie und/oder häufigerer Datenerfassung sind vielfältig, aber auch ambivalent und bieten Diskussionsstoff.

Längere Interventionen liefern meist mehr Daten, geben Hinweise auf die Langzeit(-neben)-wirkungen und lassen eventuell leichter einen Effekt erkennen. Sie sind aber auch aufwändiger und bergen das Problem, dass die Compliance der Teilnehmer/-innen abnimmt und die Drop-Out Zahlen somit steigen können(Corazziari et al., 2003).

Die Frage ist daher, welche Studienlänge ist angemessen? Das ist vor allem bedeutsam im Hinblick auf eine Verminderung des Placebo-Effekts und der Compliance der Patienten/-innen und kann möglicherweise für die Planung einer weiteren Studie zu Neu-P11 interessant sein.

Der Placebo-Effekt nimmt, den meisten Autoren nach, zwischen der zweiten bis sechsten Woche zu, erreicht das Maximum zwischen achten und zwölften Woche und nimmt dann wieder ab(Miller, 2014; Spiller, 1999). Das macht eine Studienlänge von acht bis zwölf Wochen schwierig, wegen der wahrscheinlich hohen oder sogar steigenden Placebo-Rate und der damit verbundenen Notwendigkeit von hohen Fallzahlen, um einen Effekt nachweisen zu können. Auf der anderen Seite sind Studien unter fünf Wochen Dauer anfällig für meist schwankende Placebo-Raten. Lange Studien mit einer Dauer von mehreren Monaten haben den Vorteil den Placebo-Effekt zu senken und damit vielleicht auch leichter signifikante Ergebnisse erzielen zu können(Miller, 2014).

Auch aufgrund der Tatsache, dass ein Reizdarm meist eine chronische Erkrankung mit natürlichen Schwankungen ist, welche in einer größeren Zeitspanne besser erkannt werden können, sind langfristig angelegte Studien für die Forschung interessant(Ford et al., 2008a; Miller, 2014; Spiller, 1999; Veldhuyzen van Zanten et al., 1999).

Dem widerspricht ein Artikel von Corazziari E. *et al.* Die Autoren sehen eine Studie von vier Wochen als ausreichend um die Wirkung eines Medikaments zu testen. Als Grund wird einerseits die Placebo-Ansprechrage angeführt. Diese würde auch erst nach zwölf Wochen sinken und eine Verlängerung auf beispielsweise acht bis zwölf Wochen daher keinen Vorteil erzeugen. Andererseits steigt die Drop-Out Zahl und es sinkt die Compliance der Teilnehmer/-innen mit zunehmender Länge der Studie(Corazziari et al., 2003).

Lange Studien über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten erscheinen schwieriger durchzuführen und beinhalten gewisse Probleme. Es würde der finanzielle und zeitliche Aufwand der Studie steigen.

Aber größere Studien sind aufgrund der besonderen Symptomatik des Reizdarms, dem hohen Placebo-Effekt und den relativ wenigen Vergleichsstudien vermehrt nötig. Sie könnten auch valide Daten produzieren, die eine höhere Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit erreichen könnten.

Verwendet man diese Informationen auf unsere Studie, so lassen sich zwei Dinge festhalten. Neu-P11 wurde über vier Wochen getestet und zeigte keine adäquate Reduzierung der subjektiven Reizdarmsymptome im Vergleich zum Placebo. In dieser Zeit steigt die Placebo-Rate an und hat daher einen schwer einzudämmenden Einfluss auf das Ergebnis.

Vergleicht man die Interventionsstudie zu Neu-P11 mit den anderen in Abbildung 31 dargestellten Publikationen zu Melatonin und dessen Wirkung beim Reizdarmsyndrom fällt auf, dass nur eine Studie, die von Song *et al.*, kürzer war. Alle anderen, ähnlichen Studien sind über minimal acht Wochen gelaufen.

Dennoch sollte sich in einem Zeitraum von vier Wochen zumindest eine Tendenz einer Wirkung abzeichnen, welche aber auch durch einen in dieser Zeit ansteigenden Placebo-Effekt verschleiert werden kann. Dies bestätigt sich auch in der Placebo-Rate von im Schnitt 40 Prozent. So wäre, rein die Studienlänge betreffend, eine längere Studie zu Neu-P11 sinnvoll gewesen, um eventuell vorhandene auch langfristige Effekte erkennen zu können. Würde sich allerdings nach vier Wochen Intervention, ein positives Ergebnis in einem der Symptom-Fragebögen oder der Studienfrage zeigen, so würden die Daten vielleicht auch nicht derartig kritisch hinterfragt werden. Insgesamt ließe ein solches Positivergebnis entweder auf ein zufällig erzielt Resultat oder auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Wirkung (wahre Effektstärke) des Medikaments schließen.

Autoren	Dauer/ Studiendesign	Dosis	Patienten- anzahl	Ethnie od. Land/ Anteil a. Frauen/ verw. Kriterien	Conclusion/ Resultat
<b>Chojnacki et al.</b> (Chojnacki et al., 2013a)	6 Mo./random placebo- kontrolliert Doppelblind	Melatonin/ 3 mg morgens und 5 mg abends für 6 Monate	80/ 40 IBS-C und 40 IBS-D	Polen/80 (100%) postmenop. Frauen 48-65 Jahre/ Rome III	Verbesserung der allg. IBS Scores/ besonders von IBS –C Patientinnen
<b>Lu et al.</b> (Lu et al., 2008)	8Wo./random. Crossover placebo-kontroll	Melatonin 3mg/1mal täglich	17	90% bzw 71% chinesisch/ 17 (50%)Frauen/ Rome II	CTT ändert sich nicht signif. mit Melatonin
<b>Saha et al.</b> (Saha et al., 2007)	8 Wo./ random. placebo- kontrolliert	Melatonin 3mg/1mal täglich	18	Indien/ 6 Frauen (33%) Rome II	signif. Verbesserung d. Darmsympt, Begleitsympt., Lebensqualität
<b>Lu et al.</b> (Lu et al., 2005)	8 Wo./random. Crossover placebo-kontroll	Melatonin 3mg/1mal täglich	17	82% chinesisch/ 100 % Frauen/ Rome II	signif. Verbesserung der IBS Scores, Angst, Lebens- gefühl und Depression
<b>Song et al.</b> (Song et al., 2005)	2 Wo./random. placebo- kontrolliert	Melatonin 3mg/1mal täglich	40	keine Angaben/ 24 Frauen( 60%)	signif. reduzierte abdom. und rektale Schmerzen

**Abbildung 31:** Studien zu Melatonin bei Reizdarmpatienten/-innen. *Modifiziert nach* (Chen et al., 2011) *und* (Siah et al., 2014).

*Mo.: Monate; Wo.: Wochen; signif.: signifikant; random.: randomisiert; CTT: colonic transit time*

Ein Follow-Up wurde nicht gemacht. Diese verlängerte Überwachung der Wirkweise und Effektivität sollte speziell im Fall von langfristigeren Behandlungen bzw. Wirkungen erfolgen oder bei einem Arzneimittel mit höherem Risiko für die Patienten/-innen bei welchem die Langzeitfolgen im stärkeren Fokus stehen. Damit lassen sich auch positive wie negative Langzeit-Effekte detektieren(Veldhuyzen van Zanten et al., 1999).

Aufgrund des eher kurzen Wirkprofils von Neu-P11 (Halbwertszeit Neu-P11: 90-180 min, 1 bis 3 h (He et al., 2013)) und der Studiendauer von vier Wochen, ist ein Follow-up zwar grundsätzlich empfohlen doch in unserem Fall nicht unbedingt notwendig.

Eine Verlängerung der Studie auf über acht Wochen hätte mehr Aufwand und wahrscheinlich auch eine größere Zahl an Drop-Outs gebracht, die Placebo-Rate wäre damit aber auch kaum gesunken(Corazziari et al., 2003; Spiller, 1999). Erst eine Ausweitung auf mehr als drei Monate könnte diese sinnvolle Reduzierung wahrscheinlich erbringen. Eine derartige Untersuchung wäre dennoch wichtig und würde bei korrekter Durchführung auch reproduzierbare und valide Ergebnisse schaffen.

Insgesamt war der erwünschte Effekt von Neu-P11 eher kurzfristig angelegt und sollte eine lindernde Wirkung auf das Beschwerdebild der Patienten/-innen innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen zeigen. Auch die bereits vorhandenen Studienergebnisse zeigen schon teilweise nach zwei Wochen signifikant lindernde Effekte auf abdominelle Schmerzen und andere extraintestinale Symptome(Song et al., 2005).

Dies untermauert wiederum die eher kurze Studiendauer. Auch bevor die Placebo-Rate noch größer wird (Peak bei 8-12 Wochen) ist die gewählte Studiendauer sinnvoll(Spiller, 1999).

Die Studiendauer und die Anzahl der Messungen passen somit, auch nach Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile, zum Studienziel und zur Fragestellung. Nichtsdestotrotz wäre für die Zukunft eine längere Intervention mit Neu-P11 und auch mit Melatonin beim RDS von Interesse, besonders im Hinblick auf die weitestgehend unbekannten Langzeitwirkungen.



### 5.2.3 Die Fallzahl pro Intervention

In unserem Fall geht es um eine Phase IIb Untersuchung. Das heißt, es steht die Wirksamkeit und Anwendbarkeit des Medikaments unter alltäglichen, „realen“ Bedingungen im Vordergrund (DeMets et al., 2010).

Ein sehr wichtiger Punkt für die Durchführung, Auswertung und Validität einer Interventionsstudie ist die Fallzahl oder Stichprobengröße. Bei der Planung einer Studie bedarf es daher zuvor einer Fallzahlschätzung. Hier fand diese für folgende Parameter statt: man ging in der Placebo-Gruppe davon aus, dass die Ansprechrate bei 40 Prozent liegt. Um das geforderte Signifikanzniveau von 5 Prozent zu erlangen, sollte in der Verum-Gruppe eine Steigerung um 47 auf 87 Prozent (=Effektstärke, -größe) erzielt werden um eine Power der Studie von 80 Prozent ( $\beta=20\%$ ) zu bekommen. Zum Testen der Studienfrage sollte ein Chi-Quadrat Test zum Einsatz kommen. Daher errechnet sich pro Interventionsarm eine Zahl von 20 Patienten/-innen.

Übertragen bedeutet dies, sollte ein Unterschied von 47 Prozent zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erkennen sein, dann kann man bei einer Teilnahme von 20 Patienten/-innen pro Interventionsarm mit einer 5-prozentigen Irrtumswahrscheinlichkeit die Nullhypothese verwerfen. Das heißt auch, die Wahrscheinlichkeit für einen  $\beta$ -Fehler, also die Nullhypothese anzunehmen obwohl die Alternativhypothese zutrifft, ist dann mit 20 Prozent gering.

Die Voraussetzungen für einen Chi-Quadrat Test müssen dafür existent sein.

Sowohl der Chi-Quadrat Tests als auch der dann verwendete Fisher's Exakt Test zeigten aber in der ITT und PP Auswertung der Studienfrage fast keine Unterschiede in den Ergebnissen. Sie waren beide nicht signifikant.

Die Größe des Effekts also die Differenz in der Behandlung, wird hier mit einem Anstieg im Vergleich zum Placebo von 47 Prozent beschrieben.

Die Power einer Studie steigt mit der Fallzahl oder mit der Größe des wahren Effekts. Ist aber ein sehr starker Effekt vorhanden (wahre Effektgröße), dann reicht eine kleine Stichprobengröße aus, um diesen erkennen zu können.

Wegen der hohen Placebo-Rate und der kleinen Fallzahl musste der Effekt damit ziemlich groß gewählt werden.

Hätte man die Fallzahl größer angelegt und den erwarteten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen reduziert, wäre die Power der Studie gleich geblieben und eine mögliche Ereigniswahrscheinlichkeit gestiegen.

Trotz den genannten Überlegungen, ist die Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit Melatonin und dessen Wirkung bei der Therapie des Reizdarmsyndroms eine Untersuchung mit relativ großer Fallzahl. So kann man vor diesem Hintergrund nur zwei Studien, die von Song *et al.* und von Chojancki *et al.* vergleichen, alle anderen liegen mit 17 oder 18 Teilnehmern/-innen darunter(siehe Abb. 31). Eine hohe Fallzahl hat den Vorteil der hohen Power und, dass es wahrscheinlicher wird auch ein signifikantes Resultat zu erzielen. Gleichzeitig kann dann aber auch die Effektgröße sinken. Die Frage ist somit, wie aussagekräftig ist ein p-Wert kleiner 0,05?

Denn ein signifikanter p-Wert gibt nur Auskunft über die statistische Signifikanz und nicht über die klinische Relevanz des Ergebnisses(Nuzzo, 2014). Interessanter für den tatsächlichen Effekt ist beispielsweise mehr die Veränderung der Mittelwerte über den Interventionszeitraum. Daher hätte ein signifikantes Ergebnis mit nur 20 Patienten/-innen und einer Power von 80 Prozent, wie bereits gesagt, einen großen Unterschied in der Behandlung oder eine „starke“ Verbesserung zeigen müssen.

Ein anderes Problem bei vielen Studien ist die Verwendung von mehreren Hypothesen, welche man dann auf eine Stichprobe anwendet. Diese Tatsache bezeichnet man als multiples Testen, was die Validität einer Studie verringern kann.

Es kommt folglich zu einer größeren Gefahr für den Fehler 1. Art, die Nullhypothese wird abgelehnt und die Resultate zeigen eine signifikante Wirkung, obwohl einfach nur so oft getestet wurde bis ein Ergebnis signifikant war.

In unserem Fall, wurde nur die Studienhypothese getestet. Die sekundären Endpunkte wurden auf die Veränderungen zur Baseline mittels ANCOVA untersucht und deskriptiv bewertet.

Abschließend lässt sich folgendes sagen: würde ein signifikantes Ergebnis vorliegen, dann würden wahrscheinlich leichter weitere Folgestudien, eventuell auch der Phase II und III, geplant werden, als durch dieses Negativergebnis. Sollten aufgrund des negativen Ergebnisses keine weiteren Untersuchungen gemacht werden, ist das dennoch kritisch zu bewerten. Besonders da die Stichprobengröße/Fallzahl doch klein ist, die Dauer eher kurz und die Unterschiede in den Interventionsarmen doch relativ stark sind (Alter,

Geschlecht, Confounding). Somit sollte eine Entscheidung über Anwendung von Melatonin-Agonisten wie Neu-P11 beim Reizdarmsyndrom nicht an einer einzigen Studie hängen. Auch wegen der potenziell positiven Eigenschaften von Melatonin und Melatonin-Agonisten, ist eine neue Studie vielleicht mit einigen der genannten Veränderungen (strengere Einschlusskriterien, Studiendauer, Fallzahl) sinnvoll.

## 5.2.4 Unterschiede in den Interventionsgruppen

### 5.2.4.1 Geschlechterverteilung

Die Verum- und Placebo-Gruppe wird jetzt in Kontext der Heterogenität verglichen (siehe Abbildung 9). Es wird deren Zusammensetzung und die verschiedenen möglichen Einflussfaktoren auf die Resultate untersucht.

Sieht man sich die demographischen und deskriptiven Daten der Interventionsgruppen an, so liegt der Frauenanteil in der Verum Gruppe bei 52 Prozent (11 von 21 Probanden/innen) und in der Placebo-Gruppe bei 80 Prozent (20 von 25).

Speziell Frauen mit Reizdarmsyndrom zeigen gewisse Besonderheiten, welche bei einer so ungleichen Aufteilung bedacht werden sollten.

Die erste Besonderheit ist, dass es bei der Prävalenz des Reizdarmsyndroms in westlichen Ländern ein Frauen/Männer Verhältnis von 2:1 gibt. Untersucht man die Geschlechterverteilung, was die Arztbesuche aufgrund des Reizdarms betrifft, so liegt das Verhältnis bei 3:1 (Heitkemper et al., 2003; Longstreth and Wolde-Tsadik, 1993). Somit zeigt die Verum-Gruppe eine eher untypische Geschlechterverteilung.

Zweitens hat bei Frauen vor der Menopause die Menstruation Auswirkungen auf die Stärke der Reizdarmsymptome. So beschrieben Reizdarmpatientinnen eine Verschlechterung ihrer Symptome während der Regelblutung (Houghton et al., 2002). Als dritter Punkt sollte für diese Studie mit dem Melatonin-Agonist Neu-P11 beachtet werden, dass postmenopausale Frauen einen geringeren Melatoninspiegel haben als perimenopausale Frauen (Toffol et al., 2014). Es existiert auch eine Untersuchung von Chojancki *et al.*, die genau diese Patientengruppe auf eine Verbesserung der Reizdarmsymptome durch Melatonin untersucht hat und positive Ergebnisse, vor allem bei RDS-O Patientinnen, fand (Chojnacki et al., 2013a).

Mit zu bedenken ist weiterhin, dass weibliche Studienteilnehmerinnen oft eine andere Symptomatik berichten als Männer. Frauen hatten in einer großen Studie, über den Unterschied der Reizdarmsymptome zwischen beiden Geschlechtern mit 714 Reizdarmpatienten/-innen, eine größere Bandbreite an Beschwerden. Sie beschrieben etwa vermehrt extraintestinale Symptome wie Geschmacksstörungen, Muskelsteifigkeit am Morgen oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten(Lee et al., 2001).

Als letzter Punkt soll noch angemerkt werden, dass die Ansprechrates auf ein Placebo neben vielen anderen Einflüssen auch von zwei Dingen abhängt: von der schon oben angesprochenen Stärke und Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung und gleichwohl vom Geschlecht. Frauen zeigen eine größere Placebo-Ansprechrates beim Reizdarmsyndrom als Männer. Eine gute, vertrauensvolle Arzt-Patienten Beziehung erhöht diese Rate ebenso(Enck et al., 2005; Kelley et al., 2009).

Untersucht man jetzt die genannten Unterschiede mit Bezug zu unserer Studie über Neu-P11 dann erkennt man, dass die Zusammensetzung der Verum-Gruppe mit einem Frauenanteil von 52 Prozent untypisch für die allgemeine Prävalenz ist. Die Placebo-Gruppe stellt mit einem 80 prozentigen Frauenanteil eine relativ einseitige Geschlechterverteilung dar. Die Placebo-Rates in der PP Gruppe war über die gesamte Studie bei etwa 39 Prozent. Dies zeigt einerseits, dass die geschätzte Ansprechrates für die Fallzahlbestimmung von 40 Prozent sehr gut getroffen wurde, andererseits wurde möglicherweise durch den hohen Frauenanteil ein größerer Placebo-Effekt erzeugt. Dies ist jedoch sehr hypothetisch.

Insgesamt entspricht die Placebo-Antwort mit 39 Prozent etwa dem, was in einer Meta-Analyse von über 40 Randomized Placebo-Controlled Trials (RCT) beim Reizdarmsyndrom gefunden wurde. Diese lag im Schnitt bei etwa 40,3 Prozent, mit einem Minimum von 16 und einem Maximum von 71,4 Prozent(Patel et al., 2005).

Wäre die Geschlechterverteilung der Verum-Gruppe ähnlich zu der, der Placebo-Gruppe gewesen, dann hätte möglicherweise die Behandlung mit Neu-P11 eine größere Wirkung gezeigt. Insbesondere mit dem Hinweis auf die Studie von LU WZ *et al.*, in der sich bei allen 17 Frauen eine Verbesserung der Symptome nach acht Wochen Behandlung mit Melatonin einstellte(Lu et al., 2005). Ebenso das Ergebnis, dass der 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor Antagonist Alosetron positive Wirkungen auf verschiedene RDS-Symptome,

hauptsächlich bei weiblichen RDS-Patientinnen mit Diarrhoe-dominanten Symptomen hatte (Camilleri et al., 2001).

Eine derartige Schlussfolgerung ist aber reines Gedankenspiel und stellt die Hypothese auf, dass Neu-P11 bei weiblichen Reizdarmpatienten/-innen besser wirkt als bei Männern. Diese beschriebenen Unterschiede in den Behandlungsgruppen sind natürlich bei einer Patientenzahl von 40 auch nicht ungewöhnlich. Sie sollten aber bei der Auswertung mit bedacht werden. Sie zeigen eben auch die teilweise doch großen Unterschiede in der Zusammensetzung der Interventionsgruppen.

Allgemein gesagt, könnte durch einige Einschränkungen bei der Auswahl der Patienten/-innen und bei der Erhebung der Daten gewisse Verbesserungen gemacht werden. Beispiele wären: die Dokumentation der intestinalen und extraintestinalen Symptome vor Studienanfang mittels Fragebögen (z.B. IBS-SSS), den Einfluss des Menstruationszyklus nachfragen, nur über oder unter 50 jährige Patienten/-innen, oder post- und prämenopausale Frauen getrennt in verschiedenen Studien behandeln. Dies sind nur kleine Änderungen, können aber innerhalb der zahlreichen wirkenden Faktoren bei der Behandlung des RDSs große Auswirkungen auf die Ergebnisse einer Studie haben.

#### 5.2.4.2 Alter der Patienten/-innen und Generalisierbarkeit

Was die Altersverteilung anbelangt, so zeigt sich zwischen den Gruppen ein kleiner Unterschied. Der Interventionsarm mit Neu-P11 hatte ein durchschnittliches Alter von 42, 8 ( $\pm 15,3$ ) Jahren. Die Kontrollgruppe lag im Schnitt bei 44,4 ( $\pm 19,4$ ) Jahren. Beurteilt man die Altersverteilung, so sind aus zwei Gründen besonders die Patienten/-innen über 50 Jahre interessant.

Erstens benötigen Patienten/-innen, die über 50 Jahre sind und über Stuhlnunregelmäßigkeiten oder neu aufgetretene Diarrhoe klagen, eine genauere Ausschlussdiagnostik (Soares, 2014). Dies beinhaltet, wie bereits erwähnt, eine Differentialdiagnostik und in den meisten Fällen eine Koloskopie. Zweitens ist die Prävalenz für das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms bei Personen über 50 Jahren niedriger als bei jüngeren oder Jugendlichen. Allgemein nimmt die Prävalenz mit dem Alter über 50 Jahren ab (Hungin et al., 2003; Lovell and Ford, 2012b).

Aus diesen Gesichtspunkten ist es interessant wie hoch der Anteil an über 50-Jährigen ist.

In der Placebo-Gruppe waren zehn (40% der Placebo-Gruppe) Patienten/-innen über dem Alter von 50 Jahren und drei über 70 Jahren. Die Neu-P11 Population setzte sich aus sieben (33% der Neu-P11 Gruppe) über Fünfzigjährige/-n und zwei über 70 Jahren zusammen.

Daraus lässt sich erkennen, dass ein relativ hoher Anteil von 17 Patienten/-innen (37%) der gesamten Studie über 50 Jahre alt waren. Es ist somit auch was das Alter betrifft, eine heterogene Zusammensetzung in beiden Interventionsarmen, und der hohe Anteil an über 50-Jährigen spiegelt eher eine Minderheit aller Reizdarmpatienten/-innen wieder.

Bei der Suche nach den geeigneten Patienten/-innen wurden Freiwillige gefragt, ob sie an der Studie mitwirken wollen. Diese Eingrenzung auf freiwillige Teilnehmer/-innen kann einen Selection Bias (Vorauswahl der Studienteilnehmer/-innen anhand irgendwelcher Faktoren) zur Folge haben. Eine Vorauswahl der Teilnehmer/-innen wurde dennoch durch die Vorgabe „freiwillig“ gefällt. Personen die freiwillig, zum Beispiel an Phase I Studien zur Dosisfindung oder zur Pharmakodynamik teilnehmen, wiesen in einer Studie andere Persönlichkeitsstrukturen auf, als die Allgemeinbevölkerung (Almeida et al., 2008). Dies soll nur auf die mögliche Verzerrung von Studienergebnissen durch die Auswahl der Teilnehmer/-innen hinweisen.

Sieht man sich die Patientengruppen der vorhandenen Untersuchungen zu Melatonin und dem Reizdarmsyndrom an, dann entdeckt man auch einen ethnischen Unterschiede bei den meisten (siehe Abbildung 31). Die Studien von Lu *et al.* von 2005 und 2008 haben beide einen prozentualen Anteil von über 80 Prozent an chinesischen Studienteilnehmern/-innen (Lu et al., 2005; 2008).

Bei den anderen aufgeführten Studien fehlen teilweise Angaben zur ethnischen Herkunft der Patienten/-innen. Dennoch könnte darin auch eine Verknüpfung von Ethnie und verbessernder Wirkung von Melatonin beim RDS auszumachen sein.

So fand eine Studie, durch Messen des im Urin nachweisbaren Melatoninmetaboliten 6-Sulfatoxymelatonin ethnische Unterschiede zwischen asiatischen und weißen/hellhäutigen amerikanischen Nachtarbeitern/-innen. Obwohl der 6-Sulfatoxymelatonin-Wert bei asiatische und weißen Nachtarbeitern/-innen sich im Vergleich zu Tagarbeitern/-innen veränderte, hatten asiatische Nachtarbeiter/-innen

einen ähnlicheren Spiegel wie Tagschicht-Arbeiter/-innen und somit einen konstanteren, normaleren Melatoninspiegel als weiße Amerikaner/-innen(Bhatti et al., 2013).

Welcher Zusammenhang zwischen den ethnischen Unterschieden und dem Melatonin-Stoffwechsel besteht, sollte weiter erforscht werden. Dass eine Differenz vorhanden ist, haben schon andere Untersuchungen zum Tumorrisiko oder Augenfarbe und Melatonin bei Nachtschichtarbeitern/-innen gezeigt(Higuchi et al., 2007; Wetterberg et al., 1986).

Dennoch bleibt für diese Untersuchung mit Melatonin zu registrieren, dass auch die Ethnie der Teilnehmer/-innen eine Variable sein könnte, die möglicherweise das negative Ergebnis im Vergleich mit den oben genannten Studien erklären könnte.

Der Faktor Alter und Geschlecht ließe sich relativ leicht im Rahmen strengerer Kriterien für die Studie reduzieren. Beispielsweise wäre es interessant welcher Effekt von Neu-P11 unter ähnlichen Studienvoraussetzungen (RCT) und Fallzahl aber rein mit Frauen unter oder über 50 Jahren zu finden wäre. Auch zu empfehlen ist ein Symptomtagebuch. Dieses gibt auch vor Randomisierung oder Screening eine Sicherheit bezüglich der Zuteilung der prädominanten Formen des Reizdarmsyndroms. Alternierende Symptome und ein hoher Anteil an RDS-A-Patienten/-innen können eben auch die Wirkung der Intervention reduzieren.

Die in Abbildung 9 aufgezeigten Unterschiede der Behandlungsgruppen sind bis auf die oben erörterten Faktoren wie Alter und Geschlecht relativ gering. Die Medikation, die nötigen Wash-Out Zeiten oder die Vorerkrankungen/Vor-OP sind ähnlich.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer/-innen bei allen genannten Fragestellungen ist ungefähr ähnlich, jedoch ist das maximale Alter selten über 65 Jahre(Lu et al., 2005; Saha et al., 2007; Song et al., 2005).

Bezogen auf diese Geschlechterunterschiede, die Altersverteilung, die Fallzahl und die kaum miteinbezogenen Confounder (Stress, Ernährung, Psychische Erkrankungen) könnte man das Medikament Neu-P11 unter Einhaltung der erklärten, limitierenden und strengeren Einschlusskriterien nochmals testen.

Ein weiteres Beispiel für einen wichtigen Confounder ist Stress oder Angst(Konturek et al., 2011; Lu et al., 2008). Diese beiden Faktoren könnte man als Baseline-Werte mittels Scores wie den Global Anxiety Disorder (GAD 7) oder einer anerkannten Stress Skala (z.B. Life Change Index Scale) messen und in die Aussage durch z.B. eine ANCOVA mit einberechnen.

Es würden damit die möglichen Verzerrungen der Ergebnisse reduziert werden. Gleichzeitig ließen sich auch Korrelationen zwischen einzelnen Einflüssen berechnen.

Eine zu eingeschränkte und sehr homogene Patientenpopulation würde in Folge auch die Anwendbarkeit und die Wirkung von Neu-P11 unter Alltagsbedingungen eingrenzen.

Bei der Beurteilung von Studien spielt daher auch die Generalisierbarkeit eine bedeutende Rolle. Hier ist die wichtigste Frage, die zu beantworten ist: Ist die Stichprobe mit 46 Versuchsteilnehmern, repräsentativ für alle Reizdarmpatienten/-innen?

Das Alter ist im Durchschnitt zwar vergleichbar mit anderen Studien zur Wirkung von Melatonin beim Reizdarm. Jedoch ist die Anzahl an über 50-Jährigen relativ hoch. Grundsätzlich weisen viele der vergleichbaren Studien auch andere Einschluss- und Ausschlusskriterien auf.

Die Geschlechterverteilung ist insgesamt, mit einem Anteil an weiblichen Probanden/-innen von etwa 67 Prozent (31 Frauen/46 Teilnehmern/-innen) der allgemeinen Epidemiologie der Geschlechterverteilung von 2:1 des RDSs entsprechend (Longstreth and Wolde-Tsadik, 1993). Der Placebo-Effekt blieb im Durchschnitt mit circa 39 Prozent im Rahmen dessen was in einer systematischen Literaturlauswertung zum Placebo-Effekt beim RDS gefunden wurde.

Eine gute Generalisierbarkeit hat den Anspruch, dass die Ergebnisse gut auf alle Reizdarmpatienten/-innen übertragbar sind. Aufgrund der im Vergleich „lockeren“ Einschlusskriterien in unserer Studie (z.B. Alter 18-80, beide Geschlechter, abdominelle Vor-Operationen) und der Nähe zur alltäglichen Situation ist die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse relativ hoch, auch wenn darunter die interne Validität sinkt. Wenn man die Teilnahmebedingungen an einer Studie einengen würde und die Studienpatienten/-innen strenger auswählt (Alter, nur ein Geschlecht, Stress, Ernährung) würde dies auch heißen, dass man die Daten weniger verallgemeinern kann.

Mit Hinblick auf einen möglichen Publication Bias ist aber ebenso die Veröffentlichung eines negativen Ergebnisses (z.B. hier keine Wirkung gefunden) wichtig und steht im Interesse der Wissenschaft allgemein. Unter dem Begriff des Publication Bias ist zu verstehen, dass Autoren positive Resultate von Studien leichter, mit höherem Impact Factor und vermehrt veröffentlichen können als negative Ergebnisse (Hartung, 2013). Diese haben aber auch ihren Beitrag zum Fortschritt der Erkenntnisse eines Fachgebiets.



#### 5.2.4.3 LOCF Methode

Es wurden zwei Gruppen zur Auswertung der gesammelten Daten gebildet. Die PP Gruppe und die ITT Gruppe. Die Intention to Treat (ITT)-Gruppe entstand aus allen Patienten/-innen, die mindestens Telefon-Visit 1 (T1) erfüllt haben. Also enthielt sie die 40 Per Protocol (PP) Patienten/-innen sowie die 3 Drop-Out Patienten/-innen nach T1. Das waren 6,9 Prozent der Studienteilnehmer/-innen. In der Verum-Gruppe brachen 3(15%) von 20 und in der Placebo-Gruppe kein/e Probanden/-innen die Studie verfrüht ab. Mit der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode erzeugte man dann mit Hilfe eines einfachen Tricks eine zweite Datenreihe, die ITT Gruppe.

Die fehlenden Daten eines/r Drop-Out Patienten/-in wurden mit den letzten verfügbaren Daten, die für diese/-n Teilnehmer/-in vorhanden waren, als sogenannter Schätzer weitergegeben. So wurde beispielsweise die Antwort auf die IBS-VAS Skala der Drop-Out Patienten/-in bei Telefonvisit 1 (die letzte vorhandene Antwort) für die drei folgenden Visits weitergeführt. Diese Methode ist zwar einerseits sehr leicht zu verwenden, wird oft benutzt und schafft rasch eine auswertbare Datensammlung, aber sie birgt auch einige Kritikpunkte in sich. Warum wird diese Methode angewendet, was ist der Nutzen und was könnte besser gemacht werden?

Der Vorteil ist natürlich die Einfachheit der Anwendung und das die vorhanden Daten beibehalten werden, ohne ein Worst Case Carried Forward oder Best Case Carried Forward zu erzeugen, was zu einer unter- oder überschätzten Wirkung führen könnte (Mayer B, 2012).

Als weiterer Punkt ist die Verminderung eines Attrition Bias zu nennen. Der Fehler wird durch Drop-Outs erzeugt, welche in den Behandlungsgruppen unterschiedlich oft oder aus unterschiedlichen Gründen (Outcome, Adverse Events) ausscheiden. Dies führt dazu, dass man diese Daten verliert und ein möglicher Effekt unter- oder überschätzt werden kann. Um diesen Fehler zu vermindern, wird eine ITT-Analyse (Intention to Treat) gemacht und dazu die LOCF Methode angewendet.

Die Frage bleibt natürlich, wie wahrscheinlich ist es, dass die Werte der ausgeschiedenen Patienten/-innen stabil bleiben? Oder, warum genau der letzte Wert für alle weiteren verwendet werden soll?

Die Gefahr den Fehler 1. Art zu machen ist damit gegeben. Dies meint, dass die Nullhypothese verworfen und ein Effekt erkannt wird, wo in Realität gar keiner ist.

Das hängt von den letzten Antworten der Patienten/-innen vor dem Ausscheiden ab. Hier wiederum spielen auch die Gründe für den Austritt aus der Studie eine wichtige Rolle.

Es ist aber relativ wahrscheinlich, dass die Werte über den Studienzeitraum von vier Wochen schwanken. Damit ist der letzte vorhandene Wert ein ungenauer und inkonsistenter Schätzer(Mayer B, 2012).

Welcher Effekt auch immer die ITT Gruppe beeinflusst, die Verum-Gruppe ist aufgrund der höheren Drop-Out Zahl (15%) mehr davon beeinflusst als die Placebo-Gruppe (0%). Damit bestätigt sich auch die Notwendigkeit einer ITT Analyse.

Eine mögliche Verbesserung der Auswertung fehlender Antworten, wäre die Methode des Markov Chain Monte Carlo (MCMC) oder Mixed Effect Model Repeates Measure (MMRM). Sie gründen auf Algorithmen, die Wahrscheinlichkeiten berechnen und bei fehlenden Daten bessere, das heißt weniger störanfällige Daten liefern als die LOCF-Methode (Gadbury et al., 2003; Siddiqui et al., 2009).

In welchem Rahmen diese für eine relativ kleine Datenmenge und die genannten Voraussetzungen auf diese Studie anzuwenden ist, bedarf der Beratung und Prüfung eines Instituts für Statistik und Bioinformatik.

## **5.2.5 Ergebnisse**

### **5.2.5.1 Primärer Endpunkt, die Studienfrage**

In einer Empfehlung der FDA (Food and Drug Administration, USA) wird auf die Endpunkte in Studien eingegangen, welche den Bedingungen beim RDS angemessen sind. Bei der Bewertung des primären Outcomes von RDS-D Studien sollte weniger die adäquate allgemeine Linderung der Symptome (z.B. die Studienfrage) als mehr die Stuhlkonsistenz als wichtigster Referenzwert dienen. Die Datenerfassung sollte am besten mittels der Bristol Stuhlformen Skala durchgeführt werden. Auch die abdominalen Bauchschmerzen, als zweiter wichtiger Punkt für die Beurteilung der Wirkung eines Medikaments, sollten mittels einer Visual Analogue Scale (VAS) von 0-10 gemessen werden(FDA, 2012).

Diese subjektive Antwort mit „Ja“ oder „Nein“ ist mit mehreren Limitationen verbunden. Die patientenbezogene Symptomatik und dessen Stärke, die je nach Individuum Schwankungen ausgesetzt sind, können durch diese Frage nicht genau erkannt werden. Der Schweregrad der Symptome zu Beginn oder vor einer Studie, kann in Folge auch das Antwortverhalten auf die Adequate Relief Question beeinflussen (Passos et al., 2009). Des Weiteren beschreibt die FDA in ihrer Empfehlung zur Gestaltung von Reizdarmstudien, dass die Patienten/-innen hierbei sozusagen eine „Durchschnitt“ ihrer Symptome bilden müssen und diesen dann ins Verhältnis zur den Beschwerden in der Vergangenheit setzen um die Frage überhaupt beantworten zu können. Es werden daher die bereits oben genannten und in unserer Studie sekundären Fragebögen empfohlen (FDA, 2012).

In der hier beschriebenen Untersuchung zum Effekt von Neu-P11 bei Diarrhoe-dominanten Patienten/-innen wurde der primäre Endpunkt anders gewählt.

Die von der FDA empfohlenen Outcome-Messungen waren zwar nur sekundär, aber dennoch wurden sie erfasst.

Die Methode der Adequate Relief Question, wie die Studienfrage bezeichnet wird, ist aber relativ weitverbreitet bei Untersuchungen zum Reizdarmsyndrom. Die Vorteile wurden schon angesprochen, die Frage ist leicht verständlich, reproduzierbar und entspricht laut andere Autoren den Anforderungen beim Reizdarmsyndrom (Mangel and Fehnel, 2006; Mangel et al., 1998).

Eine Beurteilung der Symptome durch die Patienten/-innen ist bei funktionellen Darmstörungen wie dem Reizdarmsyndrom zu empfehlen (Veldhuyzen van Zanten et al., 1999). Da keine biologischen oder biochemischen Indikatoren oder Richtwerte zur Beurteilung des Reizdarmsyndroms vorhanden sind, bleibt nur eine symptombezogene Bewertung des Therapieerfolgs.

Andere Autoren erachten die Adequate Relief Question/Studienfrage als aktuell eines der verlässlichsten Messinstrumente zur allgemeinen und einfachen Erfassung der verschiedenen Symptomen wie Bauchschmerzen, Stuhlgangsveränderungen, Distension, abdominelles Unwohlsein oder Blähungen (Mangel, 2004; Mangel et al., 1998; Miller, 2014).

Hierbei sollte noch eine Untersuchung von Passos *et al.* mit berücksichtigt werden. So sollten Patienten/-innen nach der Schwere der Reizdarmsymptome mit Hilfe des IBS Severity Scoring System (IBS SSS) eingeteilt werden. Teilnehmer/-innen, die schon bei der

Screening Visit eine adäquate Erleichterung merken, werden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen (Passos et al., 2009).

Bei dieser Studie zeigt die Auswertung des primären Endpunktes in der PP und der ITT Gruppe kein signifikantes Ergebnis. Die p-Werte liegen bei allen Visits weit über 0,05 und auch über 0,1. Daher sollte auch keine Tendenz in den hier sinkenden p-Werten gesehen werden (s. Abbildung 12 u. 16).

In der ITT Auswertung zeigt sich eine positive Antwort auf die Adequate Relief Question von 23 Prozent in der Neu-P11 Gruppe und 39 Prozent in der Placebo –Gruppe.

Bei der Berechnung der Placebo-Raten über den Zeitraum ist eine Erhöhung der Ansprechrate auffällig. Sie steigen von anfangs etwa 30 Prozent auf bis zu 47 Prozent bei Telefon-Visit 2. Darin bestätigt sich die in dem Artikel von Spiller beschriebene Zunahme des Placebo-Effekts in den ersten zwei bis sechs Wochen (Spiller, 1999).

Der primäre Outcome mit der Beantwortung der Adequate Relief Question, ist trotz den Anmerkungen der FDA gut gewählt worden. Es ist eine akzeptierte Methode die wenig objektivierbaren und individuellen Symptome von Reizdarmpatienten/-innen auf einmal zu erfassen. Die anderen empfohlenen Fragebögen wurden als sekundäre Endpunkte trotzdem verwendet. Für die Zukunft wäre jedoch ein Messinstrument mit größerer Validität und Reliabilität wünschenswert.

Insgesamt konnte keine signifikante Verbesserung der Symptome im Neu-P11 Arm gefunden werden. Die Ursachen sind, wie bereits ausführlich erklärt wurde, vielschichtig. Sie liegen größtenteils in der heterogenen Konstellation der randomisierten Gruppen, der doch kleinen Fallzahl, dem hohen Placebo-Effekt bei Reizdarmstudien und den begrenzten Möglichkeiten der Studienfrage und der Fragebögen das komplexe Symptombild zu erkennen.

Die wichtigste Schlussfolgerung ist, dass Neu-P11 in diesen Dosierungen, unter den genannten Bedingungen und bei den untersuchten Patienten/-innen, keine signifikant verbessernde Wirkung auf die Beschwerden des Diarrhoe-dominanten Reizdarms (RDS-D) hat.

### 5.2.5.2 Sekundäre Endpunkte

#### 5.2.5.2.1 IBS-VAS Score

Bei der Analyse der einzelnen Symptomfragebögen fallen einige Dinge auf.

Der IBS-VAS Score wurde als ein valider Fragebogen beurteilt, der die Veränderungen der verschiedenen Reizdarmsymptome gut wiedergibt und eine hohe Reliabilität hat (Bengtsson et al., 2013). Er fragt mittels Häufigkeiten die Anzahl der verschiedenen Symptome ab, mit dem Fokus auf Bauchschmerzen, Durchfall und Blähungen. Die im Ergebnisteil gezeigten Mittelwerte stellen Prozentzahlen dar. Der höchste, also schlechteste Wert ist 100 Prozent (49 Punkte) der geringste Wert, also die leichtesten Beschwerden ist 0 Prozent (7 Punkte). Die Patienten/-innen der Neu-P11 Studie beantworteten den Fragebogen fünfmal. Hohe Mittelwerte gaben eine schlechte Reizdarmsymptomatik wieder, niedrige Mittelwerte eine leichtere.

Die Ergebnisse dieser Daten zeigen bei den Baseline-Werten an Visit 1 relativ unterschiedliche Ausgangsmittelwerte der beiden Gruppen.

In der Verum-Gruppe waren die Mittelwerte im Durchschnitt beim Start der Studie mit circa 35 Prozent kleiner als in der Kontroll-Gruppe mit ungefähr 40 Prozent. Übersetzt auf die Schwere der Symptomatik war die Placebo-Gruppe um 5 Prozent stärker betroffen. Ab Telefon-Visit 1 ist der Unterschied zwischen den Gruppen sehr signifikant mit einem p-Wert von 0,009. Dann bleibt der Unterschied in den Mittelwerten über die Studie hinweg weiter unter der Signifikanzgrenze von 0,05. Dies bedeutet, unter Ausblendung der unterschiedlichen Baseline-Werte bei Visit 1 (Kovariate der ANCOVA) sind die Mittelwerte in der Placebo-Gruppe signifikant kleiner als die der Neu-P11 Patienten/-innen. Die Bauchschmerzen, Blähungen und die Diarrhoe waren damit im Durchschnitt in der Neu-P11 Gruppe im Vergleich stärker trotz kleinerer Mittelwerte bei Visit 1.

#### 5.2.5.2.2 Birmingham IBS Symptom Scale

Auch dieser Fragebogen wurde evaluiert und spiegelt die vom Patienten/-in empfundenen Beschwerden anhand von 14 Fragen zur Häufigkeit wieder. Er ist ein geeignetes Mittel um die Symptomatik der Patienten/-innen zu erfassen und besitzt eine hohe Reliabilität (Roalfe et al., 2008).

Zu bedenken ist hier ein inverses Verhalten der Mittelwerte zum IBS-VAS. Hohe Mittelwerte stellen einen insgesamt besseren Zustand dar, kleine Werte eine Zunahme der Beschwerden. Bei der Bewertung der Ergebnisse fällt, mit Werten von 71 Prozent (Placebo) und 73 Prozent (Verum), eine fast identische Baseline des IBSSS auf. Dennoch ist bei der Baseline des IBSSS ebenso wie beim IBS-VAS auffallend, dass die Placebo-Gruppe minimal stärkere Symptome hatte als die Neu-P11 Probanden/-innen. Was auch bei Beachtung der IBS-VAS Ergebnisse für die konsistenten und verlässlichen Daten spricht. Dies bedeutet auch, dass die Patienten/-innen im Durchschnitt eine eher leichte bis mittlere Intensität der Symptome hatten.

71 Prozent entspricht etwa 60 Punkten von 84 möglichen, wobei 84 Punkte keine Beschwerden sind. Die Unterschiede der Gruppen sind unter Ausschaltung der verschiedenen Baseline-Werte über die Studiendauer nicht signifikant ( $>0,05$ ). Die Intervention mit Neu-P11 brachte keine Verbesserung der alltäglichen Symptome. Und die erhoffte Wirkung auf die abdominellen Schmerzen durch die anti-nozizeptive Wirkung blieb aus.

#### 5.2.5.2.3 Bristol Stuhlformen Skala (BSFS)

Die Bilderskala sollte dem/der Patienten/-in die Stuhlformen verdeutlichen und basierte demzufolge auf der individuellen Beurteilung des Stuhls. Ziel der Medikamentengabe war eine mögliche Verfestigung beim Diarrhoe-dominantem Typ des RDS. Auch die Bristol Stuhlformen Skala ist allgemein anerkannt, wird diesbezüglich meist beim Reizdarmsyndrom angewendet und wurde bisher aber hauptsächlich für Kinder evaluiert (Lane et al., 2011).

Die Durchschnittswerte lagen im Bereich von 5 bei beiden Gruppen. Der Typ 5 ist auf der BSFS als weicher Stuhl mit Klümpchen beschrieben.

Hierin zeigt sich die Diarrhoe-dominante Form (RDS-D) wieder, was ja auch Einschlusskriterium war. Typ 5 oder höher wird auch als Kriterium für die Zuordnung zur Diarrhoe-dominanten Form verwendet (FDA, 2012). In beiden Gruppen sind sowohl Typ 7, mit flüssig-wässrigem Stuhl als auch Typ 1, mit festen Klumpen vorhanden. Dies spricht für eine sehr unterschiedliche Stuhlform und stellt ebenfalls die Schwankungsbreite der Reizdarmsymptome bzw. der Stuhlgewohnheiten dar.

Die Mittelwerte sind in beiden Gruppen sehr ähnlich und es existiert keine signifikante Veränderung der Stuhlform durch Neu-P11 oder durch das Placebo. Betrachtet man Abbildung 25 kann man in beiden Behandlungsarmen eine geringe Abnahme der Mittelwerte in Richtung Typ 4 erkennen. Um von einem Therapie-Responder bezüglich Stuhlform bei RDS-D Patienten/-innen zu sprechen, sollte der individuelle BSF-Score um etwa einen Typ in einer Woche sinken (Miller, 2014; FDA, 2012). So bleibt die Frage offen, ob sich eventuell Verbesserungen der Symptome bei einzelnen Patienten/-innen ergeben haben. Dies würde aber nicht dem Konzept der Studie entsprechen und würde Einzelfälle darstellen.

#### 5.2.5.2.4 Der Vergleich zu anderen Studien mit Melatonin

Die Auswertung der verschiedenen Untersuchungen zu Melatonin und dessen Wirkung im Darm seien es tierexperimentelle Studien, Phase I Ergebnisse oder Berichte von randomisierten kontrollierten Phase II Studien ist eine Herausforderung. Aufgrund der oft heterogenen Methodik, der differenten Patientenpopulationen und den vielfältigen, teils gegensätzlichen Studienansätzen und Ergebnissen ergibt sich ein teils unklares Bild.

Wenn man die Studien zu Melatonin und dessen Wirkung beim Reizdarmsyndrom betrachtet (siehe Abbildung 31), dann fällt bezüglich der Endpunkte auf, dass es keine Studie gibt die eine Adequate Relief Question als primären Endpunkt verwendet hat. Lu *et al.* verwendete einmal die Colonic transit time (CTT), welche mit der Radio-Opaque Methode, mit Blue Dye Farbstoff-Kapseln und der Bristol Stuhlformen Skala gemessen wurde (Lu et al., 2008).

Die Messung der Colonic Transit Time basiert auch auf der Annahme, dass Melatonin in kleinen Dosierungen die Motilität des Dickdarms erhöht und in höheren wieder verlangsamt (Chen, 2011; Drago et al., 2002).

Hier tritt eine Verringerung der CTT auf, was ja auch für Neu-P11 erwartet wurde und bei RDS-D Patienten/-innen eine gewünschte Reduzierung der wahrscheinlich erhöhten Motilität bewirken sollte. Song *et al.* konzentrierten sich in ihrer Untersuchung auf Reizdarmpatienten/-innen mit Schlafstörungen. Hier wurden mehrere Fragebögen zur Bewertung von Bauchschmerzen, abdomineller Distension, Stuhlform (IBSSESQ), Schlafstörungen und eine rektale Manometrie verwendet (Song et al., 2005). Die

Ergebnisse sind einerseits weniger vergleichbar mit unserer Untersuchung, da als Einschlusskriterium Reizdarmsymptome und Schlafstörungen vorliegen mussten. Andererseits zeigten sich auch einige Resultate, die hier kurz genannt werden sollten. Es besserte sich bei den Patienten/-innen verglichen mit den Kontrollen der abdominelle Schmerz, die Stuhlfrequenz und die Schmerzschwelle auf Druck und Volumen bei rektaler Ballon-Messung.

Die Teilnehmer/-innen berichteten aber auch keine Besserung der Stuhlform, der Blähungen, des Stuhlgangs, der Schlafqualität, der Ängste oder der Lebensqualität. Was dafür sprechen kann, dass Melatonin weniger die Darmmotilität reduziert, als mehr die Sensibilität oder die Reaktion auf Stress/Schmerz allgemein (Song et al., 2005).

Insgesamt wird für Melatonin auch eine Verringerung von körperlichem und psychischem Stress bei Tieren und Menschen beschrieben. Oft auch bezogen auf chronobiologische Veränderungen (Kirby et al., 1999; Konturek et al., 2006).

Saha *et al.* zeigte in einer Studie sowohl eine Verbesserung der allgemeinen Symptome als auch der extraintestinalen Symptome bei 18 Patienten/-innen. Diese Besserung der allgemeinen Symptome, v.a. der Bauchschmerzen oder der Lebensqualität könnte auch für angsthemmende und schmerzlindernde Effekte von Melatonin und Neu-P11 (Chen et al., 2014), über die antagonistische Wirkung an 5-HT Rezeptoren, sprechen (Bubenik and Dhanvantari, 1989; Papp et al., 2006; Saha et al., 2007).

Beachtet man die Ergebnisse von Lu *et al.* von 2005 dann waren hier die Ausgangsbedingungen anders als in der vorliegenden Studie, da nur Frauen teilnahmen. Zusammengefasst waren die Zulassungskriterien einiger Studien strenger und die Wahl des Outcomes anders.

Unsere Studie ist am ehesten vergleichbar mit derjenigen von Song *et al.* Hier zeigte sich jedoch eine positive Beeinflussung der abdominellen Schmerzen und Distension. Die Stuhlform und die Frequenz des Stuhlgangs besserten sich bei beiden Studien durch die Gabe von Melatonin aber auch nicht. Auch die Bristol Stuhlformen Skala und der IBS-VAS Score konnten in unserer Untersuchung keine signifikante Veränderung aufweisen.

Die bei Lu *et al.* 2005 und Lu *et al.* 2008 ebenfalls bestimmte Transitzeit änderte sich nur eingeschränkt, da bei der Untersuchungen von Lu et al. 2005 kein signifikanter Effekt auf die Transitgeschwindigkeit bei Kontrollen und RDS-Patienten/-innen gefunden wurde (Lu et al., 2005; 2008)



Auch in diesem Ergebnis sieht man die oft konträren Resultate was Melatonin und die Motilität des Darms anbelangt. Der Einfluss auf die Motilität bzw. die Transitzeit im Kolon könnte demnach geringer sein als angenommen. Diese Argumentation basiert aber auf teils schwer vergleichbaren Methoden innerhalb der wenigen, überhaupt vergleichbaren Studien zu Melatonin und Reizdarmsyndrom. Generell muss man sich die unterschiedlichen Methoden und deren Sensitivität zur Messung der gefundenen Wirkungen kritisch ansehen um eine Aussage zur Validität der Ergebnisse treffen zu können.

Die Studie von Chojnacki *et al.* stellt, was Studienlänge und Patientenzahl anbelangt, eine Sonderrolle dar. Eine Studie über 6 Monate mit 80 Patienten/-innen ist wahrscheinlich die momentan größte zum Thema Melatonin bei Reizdarmsyndrom.

Die Resultate zeigen wiederum positive Ergebnisse, hier mit höheren Dosierungen von 3 mg morgens und 5 mg am Abend täglich. Der Obstipations-dominante Typ RDS-O bei postmenopausalen Frauen reagierte am besten auf die Gabe von Melatonin(Chojnacki *et al.*, 2013a). Was im relativen Widerspruch zum pathophysiologischen Ansatz dieser Studie steht.

Die theoretische Ausgangslage war, dass die gesteigerte Motilität als Ursache des RDS-D, durch die orale Einnahme von Neu-P11 reduziert werden kann. Genauso sollte dies durch die Verringerung der intestinalen Sensibilität erlangt werden(Chen *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2013). Der Obstipations-dominate Typ basiert, je nach physiologischem Konzept, aber auf einer verlangsamten Motilität(Camilleri *et al.*, 2008; Gunnarsson and Simrén, 2009). Die Gabe von Melatonin sollte durch die hemmende Wirkung auf die glatte Muskulatur demnach zu einer Verschlechterung der Symptome des RDS-O führen. Hierauf wirkt sich eventuell auch die Dosierung des Melatonins aus. So wurde im Modell mit Ratten eine schnellere Transitzeit bei geringen Dosierungen mit intraperitonealem Melatonin gefunden als bei hohen(Drago *et al.*, 2002).

Eine andere Fragestellung fand dazu passend keinen Unterschied zwischen RDS-O und RDS-D Patienten/-innen, bezogen auf die Konzentration des Melatonin-Metaboliten 6- Sulfatoxymelatonin im Urin(Radwan *et al.*, 2009).

Bei vielen der vergleichbaren Studien wurden im Durchschnitt auch jüngere Patienten/-innen behandelt. Was vielleicht auch mit Hinblick auf die Ergebnisse von Chojnacki *et al.* für eine Unterteilung der Probanden/-innen nach Alter sprechen würde. Folglich könnte

die Heterogenität der Interventionsgruppen reduziert werden um damit mögliche Verbindungen von Wirkung und Physiologie leichter erkannt werden(Chojnacki et al., 2013a; Mozaffari et al., 2010).

Das Problem bleibt: verschärft man die Einschlusskriterien, findet man vielleicht schneller signifikante Ergebnisse, doch diese sind auch meist weniger repräsentativ.

Als wichtigster Unterschied zwischen den genannten Studien und dieser Fragestellung bleibt natürlich das Medikament. In allen aufgezählten Studien wurde Melatonin verwendet und in vorliegender Neu-P11, ein Piromelatonin. Die einzige Studie, welche eine Melatonin-Agonisten auf seine Wirkung beim RDS hin untersucht hat, ist ein Studie aus Russland. Die Einschlusskriterien zum Effekt und zur Sicherheit von Agomelatin (Valdoxan®) waren jedoch grundlegend andere, als in unserer Fragestellung. Es wurden nur Patienten/-innen mit RDS und einer milden bis mäßigen Depression eingeschlossen(Balakina et al., 2014). Die Studie bestätigte, ebenfalls die Sicherheit, die hohe Akzeptanz und die gute Patienten-Compliance des Melatonin-Rezeptor-Agonisten Valdoxan®(Balakina et al., 2014). Darin besteht eine Gemeinsamkeit zu unseren Ergebnissen, wenngleich auch die Ausgangsbedingungen unterschiedlich waren.

Schließlich ist eine genaue Auseinandersetzung mit den Wirkstoffen Melatonin bzw. Neu-P11 und deren verschiedene Effekte für die Beurteilung der Ergebnisse entscheidend.

### **5.2.6 Das Medikament**

#### **5.2.6.1 Die Nebenwirkungen und Adverse Events (AEs)**

Fast bei allen Studien zu Melatonin oder Neu-P11 wurden einheitlich meist nur geringe Nebenwirkungen und die Sicherheit des Medikaments beschrieben. So auch in dieser Studie mit einem Melatonin-Agonisten

Die Gründe der Patienten/-innen für einen Abbruch der Teilnahme an unserer Studie waren meist eher die zeitliche Belastung, der Aufwand an den drei Visits teilzunehmen oder eine fehlende sofortige Wirkung des Studienmedikaments. Ein Patient beschrieb eine Antriebslosigkeit und Niedergeschlagenheit nach einer Woche mit doppelter Dosierung an Neu-P11.

Dieses Ergebnis der guten Anwendbarkeit und der niedrigen Nebenwirkungen ist auch für andere Forschungsbereiche mit Melatonin bzw. Neu-P11 hilfreich. Beispielsweise für

aktuelle klinische Fragestellungen zu Schlafstörungen, Schmerzen, Alzheimer, Herzkreislauf oder Angst und Depression.

Diese Tatsache, dass Melatonin/Neu-P11 eine gute Verträglichkeit und Akzeptanz des Medikaments bei den Teilnehmern/-innen aufweist, ist unter anderem ein wichtiger Grund für die Fortsetzung anderer, eventuell auch größerer oder längerer Studien zu Neu-P11. Auch verschiedene Dosierungen sollten weiter versucht und ausgewertet werden, ähnlich wie in dieser Studie. Einerseits als Möglichkeit Langzeiteffekte und Wirkungen zu erkennen, andererseits zeigt die hohe Zahl an gewünschten Dosiserhöhungen bei Visit 2 (87%) auch das Vertrauen in das Medikament. Man könnte natürlich auch von einer bis dahin fehlenden Wirkung sprechen, welche die Probanden/-innen dazu brachte, eigenständig die Dosis zu erhöhen. Das würde aber wiederum die weitere Dosissuche untermauern.

Für Neu-P11 liegen bei der Therapie von Schlafstörungen und der Erforschung der Pharmakodynamik und -kinetik auch Ergebnisse mit 50 mg bis 200 mg bei gesunden Freiwilligen vor (Oertel et al., 2013b). Eine Dosissteigerung wäre theoretisch möglich, sollte jedoch an das Patientenkollektiv angepasst sein und bedarf auch noch weiterer Studien zur Toxizität des Medikaments (Storr et al., 2011; Laudon et al. 2011).

Eine Möglichkeit wäre dennoch 40 oder max. 50 mg (das ist die maximal empfohlene Dosis mit 0,72 mg/kg Körpergewicht) Neu-P11 über einen längeren Zeitraum zu testen, da alle bisherigen Studien geringe Adverse Events wie Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit oder Schwindel aufwiesen (Oertel et al., 2013a).

#### 5.2.6.2 Pharmakologie von Melatonin und Neu-P11

Die Rolle von Melatonin im Magen-Darm Trakt wird seit vielen Jahren erforscht. Im Tiermodell und in einigen klinischen Studien zeigten sich Hinweise für eine vielversprechende Anwendung.

Wo hingegen zu Neu-P11 nur tierexperimentelle Daten für die Anwendung bei gastrointestinalen Beschwerden vorhanden sind.

Der gewünschte Effekt gründete auf der Annahme, dass der Melatonin-Agonist aufgrund seiner schmerzlindernden Wirkung und seiner motilitätshemmenden Eigenschaft, mit der Bindung an den MT-Rezeptoren, auch die Beschwerden der Diarrhoe-dominanten

Form des Reizdarmsyndroms im Menschen lindern kann (Chen et al., 2014) (Chen and Storr, *n. publizierte Daten*). Wichtig ist dabei wie stark die Bindung des Medikaments am Rezeptor ist, wie die Funktion der Rezeptoren ist, welche intrazellulären Mechanismen durch eine Aktivierung ablaufen und wie die Rezeptordichte reguliert wird.

Diese MT-Rezeptoren kommen wie beschrieben im Magen-Darm Trakt, aber auch in der Medulla oblongata, dem Hippocampus, der Hypophyse, dem Hypothalamus und weiteren Bereichen des Gehirns bei Ratten vor.

Alle drei MT-Rezeptoren werden je nach Lokalisation in variabler Anzahl gefunden.

Auch beim Menschen wurde diese unterschiedliche Häufigkeit und Verteilung an Melatonin-Rezeptoren bestätigt. Die Anzahl an Rezeptoren ist auch an die Tageszeit und an das Alter gebunden (Chen, 2011; Laudon et al., 1988). Mit diesem Hintergrundwissen, wird die Bedeutung der tageszeitlichen Verteilung einer oralen Gabe von Melatonin/Neu-P11 entscheidend. Neu-P11 sollte aufgrund der veränderten Pharmakokinetik/-dynamik diesen circadianen Schwankungen eben nicht ausgeliefert sein. Eine Untersuchung über die Wirkung bei der Einnahme am Tag (z.B. mittags) wäre dennoch für Melatonin und Neu-P11 interessant.

Dies könnte man eventuell in einer neuen Untersuchung auf die individuellen Bedürfnisse der Teilnehmer anpassen. Patienten/-innen, die im Nachtdienst sind, im Urlaub oder die freiwillig eine eventuelle Müdigkeit am Tag auf sich nehmen würden, könnten neue Daten zur Wirkung von Neu-P11 am Tag liefern.

Interessant bleibt die Frage, warum Neu-P11 unter diesen Bedingungen keine, und Melatonin in den anderen Studien und in geringerer Dosis eine Wirkung auf die allgemeinen RDS-Symptome gezeigt hat.

Betrachtet man die pharmakologischen Eckpunkte der beiden Moleküle in Abbildung 32, dann sieht man eine viel geringere Dissoziationskonstante  $K_i$  bei Melatonin an seinen Rezeptoren MT 1, 2 als bei Neu-P11. Dies bedeutet eine vielfach schwächere Bindung von Piromelatonin an die G-Protein gekoppelten membranständigen MT-Rezeptoren in Gegenüberstellung zu Melatonin. Passend hierzu liegen auch Erkenntnisse aus einer Studie von Zielińska et al. vor, welche Unterschiede in der antiinflammatorischen Wirkung von Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten erkennen lassen (Zielińska et al., 2016). Im Mausmodell zeigte nur Melatonin aber nicht die beiden Melatonin-Rezeptor-Agonisten Neu-P11 und Neu-P67 eine signifikante Reduzierung der

säureinduzierten Colitis. Die Autoren gehen von einer nicht an MT-Rezeptoren gebundene anti-oxidative Wirkung von Melatonin aus, welche Neu-P11 und Neu-P67 nicht hatten(Zielińska et al., 2016).

Welche Rolle diese Erkenntnis für die mitunter positiven Resultate von Melatonin beim RDS und dem negativen Ergebnis in unserer Untersuchung hat bleibt noch zu klären.

Bei der Suche nach anderen Melatonin-Rezeptor-Agonisten fällt beispielsweise Tasimelteon auf. Das Medikament wird für die Behandlung von gestörten Schlaf-Wach Rhythmen eingesetzt und hat *in vitro*, mit einer  $K_i = 0,0692 \text{ nM}$  und  $0,17 \text{ nM}$  je nach Zelle, eine vielfach höhere Rezeptorbindung am MT-2 Rezeptor als Neu-P11 (Lavedan et al., 2015).

Ein Vorteil von Neu-P11 könnte auch in der Bindung an die Serotoninrezeptoren 5-HT-1A, 1D und 2B liegen. Der 5-HT1A Rezeptor-Agonist Buspirone etwa befindet sich ebenfalls in der Erforschung zur motilitätsverändernden Wirkung im Oesophagus (Di Stefano et al., 2012). Dies könnte also auch ein interessanter Effekt für Neu-P11 sein. Aufgrund der Aktivierung der Serotonin-Rezeptoren könnte eine zentrale und periphere positive Beeinflussung der Symptome zu finden sein. Auch wegen dem häufigen Vorkommen des 5-HT-1A Rezeptors im ZNS, vor allem in der Amygdala, den Raphe Kernen und Hippocampus und seiner angstlösenden Wirkung(Ito et al., 1999).

Ein verbesserter Effekt könnte auch durch die längere Halbwertszeit, durch die weniger ausgeprägte Kopplung an die tageszeitlichen Schwankungen des Melatonin-Spiegels und durch wahrscheinlich konstantere Metabolite erreicht werden.

Hier ist jedoch noch weitere Forschung zur Wirkung und zum Wirkprinzip von Neu-P11 im GI-Trakt und im ZNS notwendig um eine genauere Aussage treffen zu können. Vielleicht sollte auch die pharmakologische, biochemische Struktur und Wirkung an die Besonderheiten beim Reizdarmsyndrom angeglichen werden mit einer möglicherweise stärkeren Bindung am MT2- Rezeptor oder einer anti-oxidativen Wirkung.

Ob diese Anpassungen des Wirkstoffs pharmakologisch und pharmazeutisch möglich oder sinnvoll sind, muss weitreichend geprüft werden.

	Binding affinity ( $K_i$ , nM)				$T_{max}$ (h)	Half-life (h)
Receptors	MT1	MT2	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	-----	
Melatonin	0,081	0,383	-	-	0,3 – 2,0	0,5
Neu-P11	22,00	34,00	150,0	1110	0,8 – 1,3	1,5 – 3,0

**Abbildung 32:** Pharmakokinetik und –dynamik von Melatonin und Neu-P11 *vgl.* (He et al., 2013).  $K_i$  : Dissoziationskonstante, Bindungsaffinität in nanoMolar (nM), MT1, 2: Melatoninrezeptor, 5-HT: Serotoninrezeptor,  $T_{max}$ : Wirkungsmaximum, Half-life: Halbwertszeit in Stunden.

Interessant wäre möglicherweise auch eine Studie, die den Effekt von Melatonin und Neu-P11 bei Menschen mit Reizdarmsyndrom vergleicht, ähnlich wie dies auch schon im Tiermodell untersucht wurde (Chen et al., 2014). Da aber keine Standardtherapie für das RDS existiert, und die Placebo-Rate hoch ist, sollte ein Medikament besser wirken als ein Placebo.

Hier drängen sich noch weitere Überlegungen oder Fragestellungen auf. Wie gut sind Ergebnisse aus dem Tiermodell (Toxikologische Studien, Dosisfindung) auf den Menschen anzuwenden? Wie groß ist die Wertigkeit von positiven präklinischen Studien, für das Durchführen von klinischen Untersuchungen am Menschen? Wie groß sind die Verschiedenheiten von Tiermodellen (Maus, Ratte, Hamster) zum Mensch allgemein?

Ein Artikel über die Probleme bei der Entwicklung von Medikamenten und der pharmakologischen Forschung im Allgemeinen stellt dies dar. Besonders die teils großen Unterschiede zwischen den gefundenen Resultaten in Tiermodellen und den Ergebnissen in den jeweiligen klinischen Studien. Über 90 Prozent aller Medikamente, die klinisch erprobt werden, kommen trotzdem, dass sie vielversprechende präklinische Daten liefern, nicht auf den Markt (Hartung, 2013).

In einer Untersuchung zu der Konkordanz der gefundenen Toxizität im Tierexperiment und derjenigen in Studien mit Menschen, konnten Nagetiere nur einen Wert von 43 Prozent an Übereinstimmung erreichen (Olson et al., 2000).

Neu-P11 könnte aber eventuell auch andere Wirkungen zeigen, denen RDS-Patienten/-innen einen Vorteil bieten könnte.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wurde auch der Effekt auf die Lebensqualität und die schlaffördernde Wirkung von Neu-P11 in dieser Studie bestimmt. Diese Ergebnisse wurden jedoch in einer anderen Doktorarbeit untersucht.

In wieweit eine kausale Verbindung von Schlafqualität, und RDS-Symptomen vorhanden ist und welcher eventuelle Effekt von Piromelatonin dabei zu finden ist, bleibt noch offen. Das Thema bietet eine spannende Hypothese und ein interessantes Forschungsfeld aufgrund von mehreren positiven Resultaten, zum Beispiel bei Hypnotherapie und RDS(Gonsalkorale et al., 2003) und einer interessanten Verbindung von schlechter Schlafqualität mit der Stärke der Beschwerden beim Reizdarmsyndrom(Bellini et al., 2011).

#### **5.2.7 Ausblick für die Anwendung von Neu-P11**

Das Reizdarmsyndrom ist zwar keine lebensbedrohliche Erkrankung, es existiert aber wegen seiner doch stark limitierenden Auswirkungen auf den Alltag und den beachtlichen volkswirtschaftlichen Folgen, die Notwendigkeit und der Bedarf für bessere und effektivere Therapiemöglichkeiten.

Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten wie Neu-P11 sollten im Rahmen der Erforschung des Reizdarmsyndroms und neuer Arzneimittel weiterhin beachtet werden. Obwohl die Resultate besonders bei Neu-P11 keinen Erfolg im Verhältnis zum Placebo beweisen konnten, ist das Medikament vielleicht die Vorstufe für eine Weiterentwicklung eines spezifischeren Melatonin-Rezeptor Agonisten.

Da auch nach ausführlicher Literatursuche kaum ähnliche klinische Studien zu finden waren, ist der direkte Vergleich mit anderen Studienergebnissen schwierig. Die Studie von Balakina *et al.* zum Effekt von Valdoxan® bei Patienten/-innen mit Depression und RDS hatte grundlegend andere Ausgangsbedingungen, da hier die psychische Erkrankung in Verbindung mit einem RDS im Zentrum stand(Balakina et al., 2014).

Dies erschwert einerseits die Evaluierung und Generalisierbarkeit der Studie, andererseits deutet dies auch die Notwendigkeit von weiteren Studien mit dieser Medikamentengruppe an, bevor eine klare Beurteilung der Effektivität möglich ist.

In Zukunft könnte für Melatonin-Rezeptor-Agonisten, wie etwa Neu-P11, der Einsatz als Begleitmedikation sinnvoll sein. Bei Schlafstörungen, Angststörungen oder bei psychischem Stress in Verbindung mit chronischen Schmerzen oder Reizdarmbeschwerden könnte es helfen die Symptome zu lindern. Dies gilt besonders im Hinblick auf die Notwendigkeit der individuellen und ganzheitlichen Behandlungsstrategie beim Reizdarmsyndrom. Eine solche Anwendung sollte möglichst evidenzbasiert erfolgen. Das bedarf erstens, der noch klareren Prüfung der ursächlichen Verbindung von z.B. Schlafqualität und Reizdarmsymptomen. Und zweitens den Beweis eines wirklichen Vorteils einer Begleitbehandlung mit Melatonin/Neu-P11 beim Reizdarm in weiteren Studien.



## 6 Fazit

Die beschriebene randomisiert kontrollierte Doppelblindstudie, zur Wirkung von Neu-P11 an 46 Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D), zeigte leider keinen positiven oder lindernden Effekt des Studienmedikaments im Vergleich mit einem Placebo. Die verwendeten Endpunkte (Studienfrage, IBS-VAS, Birmingham IBSSS und Bristol Stuhlformen Skala) wurden nicht signifikant besser beantwortet. Auch die Mittelwerte der verwendeten Fragebögen ließen, unter Berücksichtigung der Baseline-Werte, keine ausreichend großen Unterschiede des Verums gegenüber dem Placebo erkennen.

Die pharmakologische Grundlage für die Anwendung des Melatonin-Agonisten waren tierexperimentelle Untersuchungen, welche vielversprechende Ergebnisse durch eine motilitätshemmende und schmerzlindernde Wirkung von Neu-P11 nachgewiesen hatten. Diese gewünschten Wirkungen konnten im Zusammenhang mit dem RDS und unter den erklärten Bedingungen dieser klinischen Studie nicht gefunden werden.

Das Medikament hingegen zeigte kaum Nebenwirkungen, auch nicht in der doppelten Dosierung mit 40 mg. Dies unterstreicht die gute Verträglichkeit des Melatonin-Agonisten Neu-P11. Auch das Vertrauen in den Wirkstoff war bei den meisten RDS-Patienten/-innen hoch. Zu erkennen ist dies in der relativ niedrigen Drop-out Zahl ( $n=6/13\%$ ), in der hohen Anzahl an gewünschten Dosissteigerungen (87%) und auch anhand der schnellen Durchführung der gesamten Studie in nur etwa 18 Monaten.

Die Gründe für die nicht vorhandene Signifikanz unserer Studienergebnisse sind womöglich die kleine Fallzahl, die heterogene Zusammensetzung der Behandlungsgruppen und der relative hohe Placebo-Effekt beim Reizdarmsyndrom im Allgemeinen.

Inwieweit die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs auf die pathophysiologischen Bedingungen beim Reizdarm angepasst werden könnten bleibt zu diesem Zeitpunkt noch offen. Diese Arbeit liefert einen Beitrag zum Verständnis und zur Wirkung von Melatonin und Melatonin-Rezeptor-Agonisten beim Reizdarmsyndrom. Sie zeigt u.a. auch die Problematik bei der Entwicklung von effektiven und klinisch brauchbaren Therapieoptionen.

Zu bedenken ist dabei auch die oft unzureichende Studienlage mit wiederkehrend geringen Teilnehmerzahlen bei gewissen Medikamenten. Dies senkt einerseits die Evidenz und den Empfehlungsgrad, andererseits kann sich damit auch die Therapie schwierig gestalten(Saha, 2014).

Die Problematik und die Herausforderung bei der Erforschung und Behandlung dieses Syndroms liegt in den multifaktoriellen Auslösern, den hohen Placebo-Raten mit denen randomisierte Studien zu kämpfen haben und an dem komplexen Wechselspiel von Gehirn und Darm, der Brain-Gut Axis.

Daher ist die Fortführung der Grundlagenforschung zur Pathologie und Ätiologie des Reizdarmsyndroms genauso wichtig wie das Planen von neuen standardisierten und randomisierten Studien.

Das Ziel sollte eine Verbesserung der Lebenssituation von Reizdarmpatienten/-innen sein. Auf der Basis einer evidenzbasierten Behandlung und einer individuellen Anpassung an die Situation des/der Patienten/-in.

Zusammenfassend ist diese Studie nach den aktuellen Standards durchgeführt worden, das Studiendesign entsprach den Anforderungen bei funktionellen Darmstörungen und die verwendeten Fragebögen und Endpunkte waren anerkannt und angemessen.

Von Interesse bleibt nach dieser Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Schlafverbesserung und einer Reduzierung der Reizdarmbeschwerden durch Neu-P11 und dem eventuellen Einsatz von Melatonin-Agonisten in diesem Bereich.

Diese Idee gründet auf Ergebnissen, die eine Wechselbeziehung von Schlafqualität, Schlaf und der Stärke der Reizdarmbeschwerden beschrieben haben(Bellini et al., 2011; Elsenbruch, 2005). Auch aufgrund der Verteilung von Melatonin-Rezeptoren im ZNS und ENS könnte das körpereigene Hormon bei der Erforschung und auch bei der Therapie von funktionellen Störungen der Brain-Gut Axis zukünftig interessant bleiben.

### III. Literaturverzeichnis

- Akbar, A., Yiangou, Y., Facer, P., Walters, J. R. F., Anand, P., and Ghosh, S. (2008). Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* 57, 923–929.
- Akhtar, A. J., Shaheen, M. A., and Zha, J. (2006). Organic colonic lesions in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Med. Sci. Monit.* 12, CR363–7.
- Almeida, L., Falcão, A., Vaz-da-Silva, M., Coelho, R., Albino-Teixeira, A., and Soares-da-Silva, P. (2008). Personality characteristics of volunteers in Phase 1 studies and likelihood of reporting adverse events. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 340–348.
- ALMY, T. P., and TULIN, M. (1947). Alterations in colonic function in man under stress; experimental production of changes simulating the irritable colon. *Gastroenterology* 8, 616–626.
- Ambriz-Tututi, M., Rocha-González, H. I., Cruz, S. L., and Granados-Soto, V. (2009). Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci.* 84, 489–498.
- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt, L. J., Chey, W. D., Foxx-Orenstein, A. E., Schiller, L. R., Schoenfeld, P. S., et al. (2009). An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 104 Suppl 1, S1–35.
- Arsiè, E., Coletta, M., Cesana, B. M., and Basilisco, G. (2015). Symptom-association probability between meal ingestion and abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. Does somatization play a role? *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 416–422.
- Atkinson, W., Sheldon, T. A., Shaath, N., and Whorwell, P. J. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 53, 1459–1464.
- Awad, R. A., and Camacho, S. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 12, 1131–1138.
- Aziz, I., Mumtaz, S., Bholah, H., Chowdhury, F. U., Sanders, D. S., and Ford, A. C. (2015). High Prevalence of Idiopathic Bile Acid Diarrhea Among Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Rome III Criteria. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 1650–5.e2.

- Baker, D. E. (2007). Loperamide: a pharmacological review. *Rev Gastroenterol Disord* 7 Suppl 3, S11–8.
- Balakina, I. V., Mironova, T. I., and Golovanova, E. N. (2014). [Efficacy and safety of valdoxan in patients with irritable bowel syndrome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 114, 90–92.
- Barajas-López, C., Berezin, I., Daniel, E. E., and Huizinga, J. D. (1989). Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.* 257, C830–5.
- Barajas-López, C., Peres, A. L., Espinosa-Luna, R., Reyes-Vázquez, C., and Prieto-Gómez, B. (1996). Melatonin modulates cholinergic transmission by blocking nicotinic channels in the guinea-pig submucous plexus. *Eur. J. Pharmacol.* 312, 319–325.
- Barbara, G., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Cremon, C., Cottrell, G. S., Santini, D., et al. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126, 693–702.
- Barbara, G. (2006). Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open? *Am. J. Gastroenterol.* 101, 1295–1298.
- Barbara, G., Cremon, C., Carini, G., Bellacosa, L., Zecchi, L., De Giorgio, R., et al. (2011a). The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 17, 349–359.
- Barbara, G., Cremon, C., De Giorgio, R., Dothel, G., Zecchi, L., Bellacosa, L., et al. (2011b). Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 13, 308–315.
- Barbara, G., Zecchi, L., Barbaro, R., Cremon, C., Bellacosa, L., Marcellini, M., et al. (2012). Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 46 Suppl, S52–5.
- Bashashati, M., Rezaei, N., Bashashati, H., Shafieyoun, A., Daryani, N. E., Sharkey, K. A., et al. (2012). Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 1102–e566.
- Bashashati, M., Rezaei, N., Shafieyoun, A., McKernan, D. P., Chang, L., Öhman, L., et al. (2014). Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 26, 1036–1048.
- Beatty, J. K., Bhargava, A., and Buret, A. G. (2014). Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. *World J. Gastroenterol.* 20, 3976–3985.
- Bellini, M., Gemignani, A., Gambaccini, D., Toti, S., Menicucci, D., Stasi, C., et al. (2011). Evaluation of latent links between irritable bowel syndrome and sleep quality. *World*

- J. Gastroenterol.* 17, 5089–5096.
- Bengtsson, M., Persson, J., Sjölund, K., and Ohlsson, B. (2013). Further validation of the visual analogue scale for irritable bowel syndrome after use in clinical practice. *Gastroenterol Nurs* 36, 188–198.
- Benton, D., Williams, C., and Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 61, 355–361.
- Bhat, K., Harper, A., and Gorard, D. A. (2002). Perceived food and drug allergies in functional and organic gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16, 969–973.
- Bhatti, P., Mirick, D. K., and Davis, S. (2013). Racial differences in the association between night shift work and melatonin levels among women. *Am. J. Epidemiol.* 177, 388–393.
- Bijkerk, C. J., Muris, J. W. M., Knottnerus, J. A., Hoes, A. W., and De Wit, N. J. (2004). Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 245–251.
- Blankstein, U., Chen, J., Diamant, N. E., and Davis, K. D. (2010). Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology* 138, 1783–1789.
- Bokic, T., Storr, M., and Schicho, R. (2015). Potential Causes and Present Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: An Overview. *Pharmacology* 96, 76–85.
- Bonavita, V., and De Simone, R. (2008). Towards a definition of comorbidity in the light of clinical complexity. *Neurol. Sci.* 29 Suppl 1, S99–102.
- Bouin, M., Plourde, V., Boivin, M., Riberdy, M., Lupien, F., Laganière, M., et al. (2002). Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 122, 1771–1777.
- Böhn, L., Störsrud, S., Törnblom, H., Bengtsson, U., and Simrén, M. (2013). Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 634–641.
- Borsch, J. (2014). Vorläufiges Aus für Linaclotid. Deutscher Apotheker Verlag. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2014/04/10/vorlaeufiges-aus-fuer-linaclotid> (13.12.2015)
- Bortz, J., Schuster, C. (2010). Kovarianzanalyse. In: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage (S. 305–323). Berlin und Heidelberg: Springer, ISBN 978-3-642-12769-4.

- Bradette, M., Delvaux, M., Staumont, G., Fioramonti, J., Bueno, L., and Frexinos, J. (1994). Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. *Dig. Dis. Sci.* 39, 1171–1178.
- Brandt, L. J., and Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 78, 240–249.
- Brenner, D. M., Moeller, M. J., Chey, W. D., and Schoenfeld, P. S. (2009). The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 1033–49– quiz 1050.
- Brenner, D. M. (2013). Linaclotide for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation: is it time to reshuffle the deck? *Gastroenterology* 145, 476–478.
- Bryant, A. P., Busby, R. W., Bartolini, W. P., Cordero, E. A., Hannig, G., Kessler, M. M., et al. (2010). Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci.* 86, 760–765.
- Bubenik, G. A., Brown, G. M., and Grota, L. J. (1977). Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive system. *Experientia* 33, 662–663.
- Bubenik, G. A. (1980). Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy. *Horm. Res.* 12, 313–323.
- Bubenik, G. A. (1986). The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine. *J. Pineal Res.* 3, 41–54.
- Bubenik, G. A., and Dhanvantari, S. (1989). Influence of serotonin and melatonin on some parameters of gastrointestinal activity. *J. Pineal Res.* 7, 333–344.
- Bubenik, G. A., and Brown, G. M. (1997). Pinealectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats. *Biol. Signals* 6, 40–44.
- Bubenik, G. A., Hacker, R. R., Brown, G. M., and Bartos, L. (1999). Melatonin concentrations in the luminal fluid, mucosa, and muscularis of the bovine and porcine gastrointestinal tract. *J. Pineal Res.* 26, 56–63.
- Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 47, 2336–2348.
- Bubenik, G. A. (2008). Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 59 Suppl 2, 33–51.
- Bull, M. J., and Plummer, N. T. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)* 13, 17–22.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [PROinformation@mapi-trust.org](mailto:PROinformation@mapi-trust.org) Infomaterial

- Camilleri, M., Mayer, E. A., Drossman, D. A., Heath, A., Dukes, G. E., McSorley, D., et al. (1999). Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13, 1149–1159.
- Camilleri, M., Chey, W. Y., Mayer, E. A., Northcutt, A. R., Heath, A., Dukes, G. E., et al. (2001). A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch. Intern. Med.* 161, 1733–1740.
- Camilleri, M., Kim, D.-Y., McKinzie, S., Kim, H. J., Thomforde, G. M., Burton, D. D., et al. (2003). A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 1, 111–121.
- Camilleri, M., McKinzie, S., Busciglio, I., Low, P. A., Sweetser, S., Burton, D., et al. (2008). Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 772–781.
- Camilleri, M., Carlson, P., Zinsmeister, A. R., McKinzie, S., Busciglio, I., Burton, D., et al. (2010). Neuropeptide S receptor induces neuropeptide expression and associates with intermediate phenotypes of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 138, 98–107.e4.
- Camilleri, M., Lasch, K., and Zhou, W. (2012). Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology* 303, G775–G785.
- Camilleri, M. (2013). Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 14, 1151–1160.
- Canavan, C., West, J., and Card, T. (2014a). Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 40, 1023–1034.
- Canavan, C., West, J., and Card, T. (2014b). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 6, 71–80..
- Carroccio, A., Iacono, G., Cottone, M., Di Prima, L., Cartabellotta, F., Cavataio, F., et al. (2003). Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin. Chem.* 49, 861–867.
- Carroll, I. M., Ringel-Kulka, T., Keku, T. O., Chang, Y.-H., Packey, C. D., Sartor, R. B., et al. (2011). Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 301, G799–807.
- Chadwick, V. S., Chen, W., Shu, D., Paulus, B., Bethwaite, P., Tie, A., et al. (2002). Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome.

*Gastroenterology* 122, 1778–1783.

Chang, F.-Y. (2014). Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *WJG* 20(10), 2499–2514.

Chang, J. Y., and Talley, N. J. (2011). An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Current Opinion in Gastroenterology* 27, 72–78.

Chang, L. (2004). Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 31–39.

Chang, L., Chey, W. D., Harris, L., Olden, K., Surawicz, C., and Schoenfeld, P. (2006). Incidence of ischemic colitis and serious complications of constipation among patients using alosetron: systematic review of clinical trials and post-marketing surveillance data. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 1069–1079.

Chen, C.-Q. (2011). Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *WJG* 17, 3888–11.

Chen, C.-Q., Fichna, J., Bashashati, M., Li, Y.-Y., and Storr, M. (2011). Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J. Gastroenterol.* 17, 3888–3898.

Chen, C., Fichna, J., Laudon, M., and Storr, M. (2014). Antinociceptive effects of novel melatonin receptor agonists in mouse models of abdominal pain. *World J. Gastroenterol.* 20, 1298–1304.

Chen, C.Q., Storr, M. et al. *nicht publizierte Daten zur Wirkung von Neu P11 auf die Darmmotilität im Mausmodell.*

Chey, W. D., Nojkov, B., Rubenstein, J. H., Dobhan, R. R., Greenson, J. K., and Cash, B. D. (2010). The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 859–865.

Chey, W. D., Maneerattaporn, M., and Saad, R. (2011). Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 5, 253–266.

Chey, W. D., Lembo, A. J., Lavins, B. J., Shiff, S. J., Kurtz, C. B., Currie, M. G., et al. (2012). Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1702–1712.

Chey, W. D., Kurlander, J., and Eswaran, S. (2015). Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 313, 949–958.

Chey, W. Y., Jin, H. O., Lee, M. H., Sun, S. W., and Lee, K. Y. (2001). Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and



- diarrhea. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 1499–1506.
- Chira, A., and Dumitrascu, D. L. (2015). Serum biomarkers for irritable bowel syndrome. *Clujul Med* 88, 258–264.
- Choi, M. G., Camilleri, M., O'Brien, M. D., Kammer, P. P., and Hanson, R. B. (1997). A pilot study of motility and tone of the left colon in patients with diarrhea due to functional disorders and dysautonomia. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 297–302.
- Chojnacki, C., Walecka-Kapica, E., Lokieć, K., Pawłowicz, M., Winczyk, K., Chojnacki, J., et al. (2013a). Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynol Pol* 64, 114–120.
- Chojnacki, C., Walecka-Kapica, E., Mokwinska, M., Romanowski, M., Pawlowicz, M., Chojnacki, J., et al. (2013b). Influence of tianeptine on melatonin homeostasis and psychosomatic symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.* 64, 177–183.
- Chouinard, L. E. (2011). The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. *Can J Diet Pract Res* 72, e107–14.
- Cirillo, C., Vanden Berghe, P., and Tack, J. (2011). Role of serotonin in gastrointestinal physiology and pathology. *Minerva Endocrinol.* 36, 311–324.
- Clemens, C. H. M., Samsom, M., Van Berge Henegouwen, G. P., and Smout, A. J. P. M. (2003). Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 48, 74–82.
- Cole, S. J., Duncan, H. D., Claydon, A. H., Austin, D., Bowling, T. E., and Silk, D. B. A. (2002). Distal colonic motor activity in four subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 47, 345–355.
- Collins, S. M., and Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 136, 2003–2014.
- Collins, S. M., Surette, M., and Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 735–742.
- Corazziari, E., Bytzer, P., Delvaux, M., Holtmann, G., Malagelada, J. R., Morris, J., et al. (2003). Clinical trial guidelines for pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. in, 569–580.
- Corinaldesi, R., Stanghellini, V., Cremon, C., Gargano, L., Cogliandro, R. F., De Giorgio, R., et al. (2009). Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 30, 245–252.
- Cottreau, J., Tucker, A., Crutchley, R., and Garey, K. W. (2012). Crofelemer for the

- treatment of secretory diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 6, 17–23.
- Dang, J., Ardila-Hani, A., Amichai, M. M., Chua, K., and Pimentel, M. (2012). Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 853–e397.
- de Roest, R. H., Dobbs, B. R., Chapman, B. A., Batman, B., O'Brien, L. A., Leeper, J. A., et al. (2013). The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int. J. Clin. Pract.* 67, 895–903.
- Deiteren, A., Camilleri, M., Burton, D., McKinzie, S., Rao, A., and Zinsmeister, A. R. (2010). Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 55, 384–391.
- Delvaux, M., Beck, A., Jacob, J., Bouzamondo, H., Weber, F. T., and Frexinos, J. (2004). Effect of asimadoline, a kappa opioid agonist, on pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 237–246.
- DeMets, D., Friedman, L., and Furberg, C. (2010). Fundamentals of clinical trials. *Springer*.
- Di Stefano, M., Papathanasopoulos, A., Blondeau, K., Vos, R., Boecxstaens, V., Farré, R., et al. (2012). Effect of buspirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers. *Dis. Esophagus* 25, 470–476.
- Didari, T., Mozaffari, S., Nikfar, S., and Abdollahi, M. (2015). Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 21, 3072–3084.
- Dorn, S. D., Palsson, O. S., Thiwan, S. I. M., Kanazawa, M., Clark, W. C., van Tilburg, M. A. L., et al. (2007). Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 56, 1202–1209.
- Drago, F., Macaudo, S., and Salehi, S. (2002). Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Dig. Dis. Sci.* 47, 1969–1974.
- Drossman, D. A., Li, Z., Andruzzi, E., Temple, R. D., Talley, N. J., Thompson, W. G., et al. (1993). U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig. Dis. Sci.* 38, 1569–1580.
- Drossman, D. A., Whitehead, W. E., and Camilleri, M. (1997). Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 112, 2120–2137.
- Drossman, D. A., Patrick, D. L., Whitehead, W. E., Toner, B. B., Diamant, N. E., Hu, Y., et al. (2000). Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 999–1007.
- Drossman, D. A., Camilleri, M., Mayer, E. A., and Whitehead, W. E. (2002). AGA technical

- review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 123, 2108–2131.
- Drossman, D. A. (2005). Functional GI disorders: what's in a name? *Gastroenterology* 128, 1771–1772.
- Drossman, D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 130, 1377–1390.
- Drossman, D. A., and Dumitrascu, D. L. (2006). Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 15, 237–241.
- Drossman, D. A., Chey, W. D., Johanson, J. F., Fass, R., Scott, C., Panas, R., et al. (2009). Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 329–341.
- Drossman, D. A., Chang, L., Bellamy, N., Gallo-Torres, H. E., Lembo, A., Mearin, F., et al. (2011). Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am. J. Gastroenterol.* 106, 1749–59– quiz 1760.
- DuPont, A. W., Jiang, Z.-D., Harold, S. A., Snyder, N., Galler, G. W., Garcia-Torres, F., et al. (2014). Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 89, 119–123.
- El-Salhy, M., Lomholt-Beck, B., and Hausken, T. (2010). Chromogranin A as a possible tool in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 45, 1435–1439.
- El-Salhy, M. (2012). Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 18, 5151–5163.
- El-Salhy, M., Ostgaard, H., Gundersen, D., Hatlebakk, J. G., and Hausken, T. (2012). The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review). *Int. J. Mol. Med.* 29, 723–731.
- El-Serag, H. B., Pilgrim, P., and Schoenfeld, P. (2004). Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 861–870.
- Elsenbruch, S., and Orr, W. C. (2001). Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 460–466.
- Elsenbruch, S. (2005). Melatonin: a novel treatment for IBS? *Gut* 54, 1353–1354.
- Enck, P., Klosterhalfen, S., and Kruis, W. (2005). [Determination of placebo effect in irritable bowel syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130, 1934–1937.
- Engel, G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 137, 535–544.
- Eriksson, E. M., Andrén, K. I., Kurlberg, G. K., and Eriksson, H. T. (2015). Aspects of the

- non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 21, 11439–11449.
- Evans, P. R., Piesse, C., Bak, Y. T., and Kellow, J. E. (1998). Fructose-sorbitol malabsorption and symptom provocation in irritable bowel syndrome: relationship to enteric hypersensitivity and dysmotility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 33, 1158–1163.
- FDA. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. (2012). Guidance for Industry Irritable bowel Syndrome Clinical Evaluation for Drug and Treatment. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM205269.pdf> (8.10.2015)
- Fichna, J., and Storr, M. A. (2012). Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 3, 127.
- Fisher, P. (2012). What is homeopathy? An introduction. *Front Biosci (Elite Ed)* 4, 1669–1682.
- Ford, A. C., Forman, D., Bailey, A. G., Axon, A. T. R., and Moayyedi, P. (2008a). Fluctuation of gastrointestinal symptoms in the community: a 10-year longitudinal follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 28, 1013–1020.
- Ford, A. C., Talley, N. J., Spiegel, B. M. R., Foxx-Orenstein, A. E., Schiller, L., Quigley, E. M. M., et al. (2008b). Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 337, a2313.
- Ford, A. C., Bercik, P., Morgan, D. G., Bolino, C., Pintos-Sanchez, M. I., and Moayyedi, P. (2013). Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 145, 1262–70.e1.
- Ford, A. C., Quigley, E. M. M., Lacy, B. E., Lembo, A. J., Saito, Y. A., Schiller, L. R., et al. (2014). Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 109, 1350–65– quiz 1366.
- Foster, J. A., and McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 36, 305–312.
- Foulkes, N. S., Borjigin, J., Snyder, S. H., and Sassone-Corsi, P. (1997). Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends Neurosci.* 20, 487–492.
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., and Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 13780–13785.
- Fukudo, S., Nomura, T., and Hongo, M. (1998). Impact of corticotropin-releasing

hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 42, 845–849.

Furness, J. B., and Costa, M. (1980). Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 5, 1–20.

Gadbury, G. L., Coffey, C. S., and Allison, D. B. (2003). Modern statistical methods for handling missing repeated measurements in obesity trial data: beyond LOCF. *Obes Rev* 4, 175–184.

García Rodríguez, L. A., Ruigómez, A., Wallander, M. A., Johansson, S., and Olbe, L. (2000). Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35, 306–311.

Gershon, M. D. (2004). Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20 Suppl 7, 3–14.

Gibson, P. R., and Shepherd, S. J. (2010). Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 252–258.

Gibson, P. R., Barrett, J. S., and Muir, J. G. (2013). Functional bowel symptoms and diet. *Intern Med J* 43, 1067–1074.

Goff, B. (2012). "Ovarian Cancer: Symptoms and Presentation," in *Management of Gynecological Cancers in Older Women* (London: Springer London), 139–149.

Gonsalkorale, W. M., Miller, V., Afzal, A., and Whorwell, P. J. (2003). Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* 52, 1623–1629.

Gralnek, I. M., Hays, R. D., Kilbourne, A., Naliboff, B., and Mayer, E. A. (2000). The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 119, 654–660.

Guarner, F., and Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet* 361, 512–519.

Gunnarsson, J., and Simrén, M. (2009). Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 41, 788–793.

Guthrie, E., Creed, F., Fernandes, L., Ratcliffe, J., Van Der Jagt, J., Martin, J., et al. (2003). Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut* 52, 1616–1622.

Gündel, H., and Storr, M. (2004). [Irritable bowel syndrome: the challenge to psychosomatic and internal medical specialists to collaborate closely]. *MMW Fortschr Med* 146, 24–26–8.

- Haderstorfer, B., Psycholgin, D., Whitehead, W. E., and Schuster, M. M. (1989). Intestinal gas production from bacterial fermentation of undigested carbohydrate in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 84, 375–378.
- Hahn, B. A., Kirchdoerfer, L. J., Fullerton, S., and Mayer, E. (1997). Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11, 553–559.
- Halder, S. L. S., Locke, G. R., III, Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., III, and Talley, N. J. (2007). Natural History of Functional Gastrointestinal Disorders: A 12-year Longitudinal Population-Based Study. *Gastroenterology* 133, 799–807.e1.
- Halmos, E. P., Power, V. A., Shepherd, S. J., Gibson, P. R., and Muir, J. G. (2014). A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 146, 67–75.e5.
- Hamilton, W., Peters, T. J., Bankhead, C., and Sharp, D. (2009). Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 339, b2998.
- Hardeland, R. (2010). Investigational melatonin receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 19, 747–764.
- Harlow, H. J., and Weekley, B. L. (1986). Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine. *J. Pineal Res.* 3, 277–284.
- Hartung, T. (2013). Look back in anger - what clinical studies tell us about preclinical work. *ALTEX* 30, 275–291.
- Harvey, R. F., Mauad, E. C., and Brown, A. M. (1987). Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. *Lancet* 1, 963–965.
- Hazlett-Stevens, H., Craske, M. G., Mayer, E. A., Chang, L., and Naliboff, B. D. (2003). Prevalence of irritable bowel syndrome among university students: the roles of worry, neuroticism, anxiety sensitivity and visceral anxiety. *J Psychosom Res* 55, 501–505.
- Häuser, W., Layer, P., Henningsen, P., and Kruis, W. (2012). Functional bowel disorders in adults. *Dtsch Arztebl Int* 109, 83–94.
- He, P., Ouyang, X., Zhou, S., Yin, W., Tang, C., Laudon, M., et al. (2013). A novel melatonin agonist Neu-P11 facilitates memory performance and improves cognitive impairment in a rat model of Alzheimer' disease. *Horm Behav* 64, 1–7.
- Heitkemper, M., Jarrett, M., Bond, E. F., and Chang, L. (2003). Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 5, 56–65.
- Higuchi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K., and Maeda, T. (2007). Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am. J. Physiol.*

*Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292, R2352–6.

Holmes, K. M., and Salter, R. H. (1982). Irritable bowel syndrome--a safe diagnosis? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285, 1533–1534.

Hong, G. X., and Pang, S. F. (1995). N-acetyltransferase activity in the quail (*Coturnix coturnix* jap) duodenum. *Comp. Biochem. Physiol. B, Biochem. Mol. Biol.* 112, 251–255.

Horwitz, B. J., and Fisher, R. S. (2001). The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 344, 1846–1850..

Houghton, L. A., Lea, R., Jackson, N., and Whorwell, P. J. (2002). The menstrual cycle affects rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome but not healthy volunteers. *Gut* 50, 471–474.

Huang, L., Zhang, C., Hou, Y., Laudon, M., She, M., Yang, S., et al. (2013). Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, 2449–2456.

Huether, G. (1993). The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia* 49, 665–670.

Huether, G. (1994). Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 719, 146–158.

Hulisz, D. (2004). The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future. *J Manag Care Pharm* 10, 299–309.

Hungin, A. P. S., Whorwell, P. J., Tack, J., and Mearin, F. (2003). The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17, 643–650.

Hungin, A. P. S., Chang, L., Locke, G. R., Dennis, E. H., and Barghout, V. (2005). Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21, 1365–1375.

Hussain, Z., and Quigley, E. M. M. (2006). Systematic review: Complementary and alternative medicine in the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23, 465–471.

Iacovou, M., Tan, V., Muir, J. G., and Gibson, P. R. (2015). The Low FODMAP Diet and Its Application in East and Southeast Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 21, 459–470.

Ilnyckyj, A., Graff, L. A., Blanchard, J. F., and Bernstein, C. N. (2003). Therapeutic value of a gastroenterology consultation in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17, 871–880.

Iovino, P., Bucci, C., Tremolattera, F., Santonicola, A., and Chiarioni, G. (2014). Bloating and functional gastro-intestinal disorders: where are we and where are we going?



*World J. Gastroenterol.* 20, 14407–14419.

Ito, H., Halldin, C., and Farde, L. (1999). Localization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the living human brain using [carbonyl-<sup>11</sup>C]WAY-100635: PET with anatomic standardization technique. *J. Nucl. Med.* 40, 102–109.

Jailwala, J., Imperiale, T. F., and Kroenke, K. (2000). Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 133, 136–147.

Jarrett, M., Heitkemper, M., Cain, K. C., Tuftin, M., Walker, E. A., Bond, E. F., et al. (1998). The relationship between psychological distress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *Nurs Res* 47, 154–161.

Jarrett, M. E., Burr, R. L., Cain, K. C., Hertig, V., Weisman, P., and Heitkemper, M. M. (2003). Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 48, 386–394.

Jockers, R., Maurice, P., Boutin, J. A., and Delagrangé, P. (2008). Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br. J. Pharmacol.* 154, 1182–1195.

Johannesson, E., Ringström, G., Abrahamsson, H., and Sadik, R. (2015). Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J. Gastroenterol.* 21, 600–608.

Johanson, J. F., Morton, D., Geenen, J., and Ueno, R. (2008). Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 170–177.

Johansson, P. A., Farup, P. G., Bracco, A., and Vandvik, P. O. (2010). How does comorbidity affect cost of health care in patients with irritable bowel syndrome? A cohort study in general practice. *BMC Gastroenterol* 10, 31.

Jones, M. P., Chey, W. D., Singh, S., Gong, H., Shringarpure, R., Hoe, N., et al. (2014). A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39, 426–437.

Jones, R., and Lydeard, S. (1992). Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 304, 87–90.

Kajander, K., Myllyluoma, E., Rajilić-Stojanović, M., Kyrönpalo, S., Rasmussen, M., Järvenpää, S., et al. (2008). Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27, 48–57.

Kale-Pradhan, P. B., and Wilhelm, S. M. (2007). Tegaserod for constipation-predominant



irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 27, 267–277.

- Kanazawa, M., Palsson, O. S., Thiwan, S. I. M., Turner, M. J., van Tilburg, M. A. L., Gangarosa, L. M., et al. (2008). Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 2550–2561.
- Kasimay, O., Cakir, B., Devseren, E., and Yegen, B. C. (2005). Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK2 and 5-HT3 receptors. *J. Physiol. Pharmacol.* 56, 543–553.
- Kelley, J. M., Lembo, A. J., Ablon, J. S., Villanueva, J. J., Conboy, L. A., Levy, R., et al. (2009). Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 71, 789–797.
- Kellow, J. E., Phillips, S. F., Miller, L. J., and Zinsmeister, A. R. (1988). Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 29, 1236–1243.
- Kendall-Tackett, K. A. (2000). Physiological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child Abuse Negl* 24, 799–810.
- Kennedy, P. J. (2014). Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? *WJG* 20(39), 14105–14125.
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Quigley, E. M. M., Dinan, T. G., and Clarke, G. (2014). A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome. *Psychol Med* 44, 3123–3134.
- Kerckhoffs, A. P. M., Linde, Ter, J. J. M., Akkermans, L. M. A., and Samsom, M. (2008). Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 20, 900–907.
- Kirby, A. W., Clayton, M., Rivera, P., and Comperatore, C. A. (1999). Melatonin and the reduction or alleviation of stress. *J. Pineal Res.* 27, 78–85.
- Klein, K. B. (1988). Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 95, 232–241.
- Knight, J. R., Locke, G. R., Zinsmeister, A. R., Schleck, C. D., and Talley, N. J. (2015). Family history of mental illness or alcohol abuse and the irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 78, 237–241.
- Koloski, N. A., Talley, N. J., and Boyce, P. M. (2000). The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 67–71.
- Koloski, N. A., Boyce, P. M., and Talley, N. J. (2006). Somatization an independent psychosocial risk factor for irritable bowel syndrome but not dyspepsia: a

- population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 1101–1109.
- Kong, S. C., Hurlstone, D. P., Pocock, C. Y., Walkington, L. A., Farquharson, N. R., Bramble, M. G., et al. (2005). The Incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 39, 138–141.
- Konturek, S. J., Konturek, P. C., and Brzozowski, T. (2006). Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J. Physiol. Pharmacol.* 57 Suppl 5, 51–66.
- Konturek, P. C., Brzozowski, T., and Konturek, S. J. (2011). Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J. Physiol. Pharmacol.* 62, 591–599.
- Labus, J. S., Mayer, E. A., Chang, L., Bolus, R., and Naliboff, B. D. (2007). The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med* 69, 89–98.
- Lacy, B. E., and Chey, W. D. (2009). Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother* 10, 143–152.
- Lacy, B. E., Chey, W. D., and Lembo, A. J. (2015). New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 11, 1–19.
- Lacy, B. E. (2015). The Science, Evidence, and Practice of Dietary Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 1899–1906.
- Lane, M. M., Czyzewski, D. I., Chumpitazi, B. P., and Shulman, R. J. (2011). Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J. Pediatr.* 159, 437–441.e1.
- Langhorst, J., Wiedner, A., Michalsen, A., Musial, F., Dobos, G. J., and Rueffer, A. (2007). Activated innate immune system in irritable bowel syndrome? *Gut* 56, 1325–1326.
- Langton, P., Ward, S. M., Carl, A., Norell, M. A., and Sanders, K. M. (1989). Spontaneous electrical activity of interstitial cells of Cajal isolated from canine proximal colon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 7280–7284.
- Lasser, R. B., Bond, J. H., and Levitt, M. D. (1975). The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 293, 524–526.
- Laudon, M., Nir, I., and Zisapel, N. (1988). Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology* 48, 577–583.
- Laudon, M. et al. (2011). Investigators Brochure for Neu-P11 and IBS. *nicht publiziert*
- Lavedan, C., Forsberg, M., and Gentile, A. J. (2015). Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile. *Neuropharmacology* 91, 142–147.

- Lavö, B., Stenstam, M., and Nielsen, A. L. (1987). Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome--a double-blind placebo controlled study. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 130, 77–80.
- Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., Allescher, H., Bischoff, S. C., Classen, M., et al. (2011). [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 49, 237–293.
- Lea, R., and Whorwell, P. J. (2005). The role of food intolerance in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 34, 247–255.
- Lee, K. J., Kim, N. Y., Kwon, J. K., Huh, K. C., Lee, O. Y., Lee, J. S., et al. (2011). Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol. Motil.* 23, 1098–1104.
- Lee, O. Y., Mayer, E. A., Schmulson, M., Chang, L., and Naliboff, B. (2001). Gender-related differences in IBS symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 96, 2184–2193.
- Lee, Y. J., and Park, K. S. (2014). Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 20, 2456–2469.
- Lembo, A. J., Neri, B., Tolley, J., Barken, D., Carroll, S., and Pan, H. (2009). Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 834–842.
- Lembo, T., Naliboff, B., Munakata, J., Fullerton, S., Saba, L., Tung, S., et al. (1999). Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 1320–1326.
- LERNER, A. B., CASE, J. D., MORI, W., and WRIGHT, M. R. (1959). Melatonin in peripheral nerve. *Nature* 183, 1821.
- Lesbros-Pantoflickova, D., Michetti, P., Fried, M., Beglinger, C., and Blum, A. L. (2004). Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 1253–1269.
- Leventer, S. M., Raudibaugh, K., Frissora, C. L., Kassem, N., Keogh, J. C., Phillips, J., et al. (2008). Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27, 197–206.
- Levy, R. L., Jones, K. R., Whitehead, W. E., Feld, S. I., Talley, N. J., and Corey, L. A. (2001). Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 121, 799–804.
- Li, L., Xiong, L., Zhang, S., Yu, Q., and Chen, M. (2014). Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 77, 1–12.

- Liu, Y.-Y., Yin, D., Chen, L., Qu, W.-M., Chen, C.-R., Laudon, M., et al. (2014). Piromelatine exerts antinociceptive effect via melatonin, opioid, and 5HT1A receptors and hypnotic effect via melatonin receptors in a mouse model of neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 3973–3985.
- Locke, G. R., Yawn, B. P., Wollan, P. C., Melton, L. J., Lydick, E., and Talley, N. J. (2004). Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 1025–1031.
- Longstreth, G. F., and Wolde-Tsadik, G. (1993). Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig. Dis. Sci.* 38, 1581–1589.
- Longstreth, G. F., Wilson, A., Knight, K., Wong, J., Chiou, C.-F., Barghout, V., et al. (2003). Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 600–607.
- Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., and Spiller, R. C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130, 1480–1491.
- Lovell, R. M., and Ford, A. C. (2012a). Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 991–1000.
- Lovell, R. M., and Ford, A. C. (2012b). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 712–721.e4.
- Lovell, R. M., and Ford, A. C. (2012c). Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1793–801– quiz 1802.
- Low, K., Hwang, L., Hua, J., Zhu, A., Morales, W., and Pimentel, M. (2010). A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J. Clin. Gastroenterol.* 44, 547–550.
- Lu, W. Z., Gwee, K. A., Moolhalla, S., and Ho, K. Y. (2005). Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 22, 927–934.
- Lu, W.-Z., Song, G.-H., Gwee, K.-A., and Ho, K. Y. (2008). The Effects of Melatonin on Colonic Transit Time in Normal Controls and IBS Patients. *Dig. Dis. Sci.* 54, 1087–1093.
- Madisch, A., Holtmann, G., Plein, K., and Hotz, J. (2004). Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 271–279.
- Mangel, A. W., Hahn, B. A., Heath, A. T., Northcutt, A. R., Kong, S., Dukes, G. E., et al. (1998). Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J.*

*Int. Med. Res.* 26, 76–81.

Mangel, A. W. (2004). Study design issues in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 141–142.

Mangel, A. W., and Fehnel, S. (2006). Adequate relief in IBS treatment trials: corrections to errors stated by Whitehead et al. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 2884–5– author reply 2885–7.

Manheimer, E., Cheng, K., Wieland, L. S., Min, L. S., Shen, X., Berman, B. M., et al. (2012). Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 5, CD005111.

Manning, A. P., Thompson, W. G., Heaton, K. W., and Morris, A. F. (1978). Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 2, 653–654.

Marciani, L., Cox, E. F., Hoad, C. L., Pritchard, S., and Totman, J. J. (2010). Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*.

Masana, M. I., and Dubocovich, M. L. (2001). Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Sci. STKE* 2001, pe39–pe39.

Matheus, N., Mendoza, C., Iceta, R., Mesonero, J. E., and Alcalde, A. I. (2010). Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J. Pineal Res.* 48, 332–339.

Maxion-Bergemann, S., Thielecke, F., Abel, F., and Bergemann, R. (2006). Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. *Pharmacoeconomics* 24, 21–37.

Maxwell, P. R., Rink, E., Kumar, D., and Mendall, M. A. (2002). Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 104–108.

Mayer, B. (2012). Umgang mit fehlenden Werten in Verlaufsstudien im Falle von Drop-outs. [http://de.saswiki.org/images/8/8c/16.\\_KSFE\\_2012\\_-\\_Mayer\\_-\\_Der\\_Umgang\\_mit\\_fehlenden\\_Werten\\_in\\_Verlaufsstudien\\_im\\_Falle\\_von\\_Drop-outs.pdf](http://de.saswiki.org/images/8/8c/16._KSFE_2012_-_Mayer_-_Der_Umgang_mit_fehlenden_Werten_in_Verlaufsstudien_im_Falle_von_Drop-outs.pdf) (31.8.2015).

Mayer, E. A., Naliboff, B., Lee, O., Munakata, J., and Chang, L. (1999). Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13 Suppl 2, 65–69.

Mayer, E. A., Naliboff, B. D., and Chang, L. (2001). Basic pathophysiologic mechanisms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 19, 212–218.

Mayer, E. A., Naliboff, B. D., and Craig, A. D. B. (2006a). Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* 131, 1925–1942.

Mayer, E. A., Tillisch, K., and Bradesi, S. (2006b). Review article: modulation of the brain-

gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 24, 919–933.

Mazurak, N., Broelz, E., Storr, M., and Enck, P. (2015). Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil* 21, 471–485.

McCord, C. P., and Allen, F. P. (1917). Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *Journal of Experimental Zoology* 23, 207–224.

McFarland, L. V., and Dublin, S. (2008). Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *WJG* 14, 2650–2661.

McKee, D. P., and Quigley, E. M. (1993). Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1. Definition of IBS and colonic motility. *Dig. Dis. Sci.* 38, 1761–1772.

Mearin, F., Baró, E., Roset, M., Badía, X., Zárate, N., and Pérez, I. (2004). Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 113–121.

Mearin, F., and Lacy, B. E. (2012). Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 791–801.

Merle, A., Delagrangé, P., Renard, P., Lesieur, D., Cuber, J. C., Roche, M., et al. (2000). Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist S 22153. *J. Pineal Res.* 29, 116–124.

Messner, M., Huether, G., Lorf, T., Ramadori, G., and Schwörer, H. (2001). Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sci.* 69, 543–551.

Miller, L. E. (2014). Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol* 27, 338–345.

Miller, V., Carruthers, H. R., Morris, J., Hasan, S. S., Archbold, S., and Whorwell, P. J. (2015). Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: an audit of one thousand adult patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 41, 844–855.

Mohammed, I., Cherkas, L. F., Riley, S. A., Spector, T. D., and Trudgill, N. J. (2005). Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 1340–1344.

Monsbakken, K. W., Vandvik, P. O., and Farup, P. G. (2006). Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 60, 667–672.

Moore, R. Y. (1996). Neural control of the pineal gland. *Behav. Brain Res.* 73, 125–130.

Morgan, V., Pickens, D., Gautam, S., Kessler, R., and Mertz, H. (2005). Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with

- irritable bowel syndrome. *Gut* 54, 601–607.
- Mozaffari, S., Rahimi, R., and Abdollahi, M. (2010). Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Curr. Pharm. Des.* 16, 3646–3655.
- Mönnikes, H. (2011). Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 45 Suppl, S98–101.
- Müller-Lissner, S. A., and Pirk, O. (2002). Irritable bowel syndrome in Germany. A cost of illness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14, 1325–1329.
- Mueller-Lissner, S., Tytgat, G. N., Paulo, L. G., Quigley, E. M. M., Bubeck, J., Peil, H., et al. (2006). Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23, 1741–1748.
- Nanda, R., James, R., Smith, H., Dudley, C. R., and Jewell, D. P. (1989). Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 30, 1099–1104.
- National Center of Biotechnology Information U.S .National Library of Medicine. (2016). Pubmed.gov.[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=irritable+bowel+syndrome\(04.02.2016\)\(Pubmed CVS Timeline. Results by Year „irritable bowel syndrome“\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=irritable+bowel+syndrome(04.02.2016)(Pubmed+CVS+Timeline.+Results+by+Year+„irritable+bowel+syndrome“))
- North, C. S., Alpers, D. H., Thompson, S. J., and Spitznagel, E. L. (1996). Gastrointestinal symptoms and psychiatric disorders in the general population. Findings from NIMH Epidemiologic Catchment Area Project. *Dig. Dis. Sci.* 41, 633–640.
- Nozu, T., and Kudaira, M. (2009). Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med* 3, 13.
- Nuzzo, R. (2014). Scientific method: statistical errors. *Nature* 506, 150–152.
- O'Hara, J. R., Ho, W., Linden, D. R., Mawe, G. M., and Sharkey, K. A. (2004). Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis. *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology* 287, G998–1007.
- Odunsi-Shiyanbade, S. T., Camilleri, M., McKinzie, S., Burton, D., Carlson, P., Busciglio, I. A., et al. (2010). Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 159–165.
- Oertel, R., Goltz, L., and Kirch, W. (2013a). Determination of the novel melatonin agonist Neu-P11 in plasma samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 74, 66–70.
- Oertel, R., Goltz, L., and Kirch, W. (2013b). Elucidation of Neu-P11 metabolism in urine of volunteers by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1278, 69–75.



- Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., et al. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32, 56–67.
- Ooms, L. A., Degryse, A. D., and Janssen, P. A. (1984). Mechanisms of action of loperamide. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 96, 145–155.
- Papp, M., Litwa, E., Gruca, P., and Mocaër, E. (2006). Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 17, 9–18.
- Park, J. M., Choi, M. G., Park, J.-A., Oh, J. H., Cho, Y. K., Lee, I. S., et al. (2006). Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 18, 995–1000..
- Park, M.-I., and Camilleri, M. (2005). Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 34, 305–317.
- Parker, T. J., Woolner, J. T., Prevost, A. T., Tuffnell, Q., Shorthouse, M., and Hunter, J. O. (2001). Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13, 219–225.
- Parkes, G. C., Brostoff, J., Whelan, K., and Sanderson, J. D. (2008). Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 1557–1567.
- Parkes, G. C., Rayment, N. B., Hudspith, B. N., Petrovska, L., Lomer, M. C., Brostoff, J., et al. (2012). Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 31–39.
- Passos, M. C. F., Lembo, A. J., Conboy, L. A., Kaptchuk, T. J., Kelly, J. M., Quilty, M. T., et al. (2009). Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am. J. Gastroenterol.* 104, 912–919.
- Patel, S. M., Stason, W. B., Legedza, A., Ock, S. M., Kaptchuk, T. J., Conboy, L., et al. (2005). The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 17, 332–340.
- Peckham, E. J., Relton, C., Raw, J., Walters, C., Thomas, K., and Smith, C. (2012). A protocol for a trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *BMC Complement Altern Med* 12, 212.
- Peckham, E. J., Relton, C., Raw, J., Walters, C., Thomas, K., Smith, C., et al. (2014). Interim results of a randomised controlled trial of homeopathic treatment for irritable bowel syndrome. *Homeopathy* 103, 172–177.
- Perdrizet, G. A. (1997). Hans Selye and beyond: responses to stress. *Cell stress & chaperones* 2, 214.



- Pévet, P. (2002). Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci* 4, 57–72.
- Phillips, K., Wright, B. J., and Kent, S. (2013). Psychosocial predictors of irritable bowel syndrome diagnosis and symptom severity. *J Psychosom Res* 75, 467–474.
- Piche, T., Barbara, G., Aubert, P., Bruley des Varannes, S., Dainese, R., Nano, J. L., et al. (2009). Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 58, 196–201.
- Pimentel, M., Park, S., Mirocha, J., Kane, S. V., and Kong, Y. (2006). The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 145, 557–563.
- Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W. D., Zakko, S., Ringel, Y., Yu, J., et al. (2011). Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* 364, 22–32.
- Pimentel, M., Chang, C., Chua, K. S., Mirocha, J., DiBaise, J., Rao, S., et al. (2014). Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 59, 1278–1285.
- Posserud, I., Syrous, A., Lindström, L., and Tack, J. (2007). Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 133(4), 1113–1123.
- PubChem Open Chemistry Database. (2015). PubChem CID 24815904. UNII-S3UN2146K9 Piromelatonin.<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24815904#section=Top> (09.12.2015)
- Qin, H.-Y., Cheng, C.-W., Tang, X.-D., and Bian, Z.-X. (2014). Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20, 14126–14131.
- Quigley, E. M. M. (2005). Disturbances of motility and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: biological markers or epiphenomenon. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 34, 221–33– vi.
- Quigley, E. M. M., Bytzer, P., Jones, R., and Mearin, F. (2006). Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis* 38, 717–723.
- Quigley, E. M. M., Vandeplasse, L., Kerstens, R., and Ausma, J. (2009). Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 29, 315–328.
- Radwan, P., Skrzydło-Radomska, B., Radwan-Kwiatek, K., Burak-Czapiuk, B., and Strzemecka, J. (2009). Is melatonin involved in the irritable bowel syndrome? *J. Physiol. Pharmacol.* 60 Suppl 3, 67–70.
- Ramkumar, D., and Rao, S. S. C. (2005). Efficacy and safety of traditional medical

- therapies for chronic constipation: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 936–971.
- Ramos, L., Vicario, M., and Santos, J. (2007). [Stress-mast cell axis and regulation of gut mucosal inflammation: from intestinal health to an irritable bowel]. *Med Clin (Barc)* 129, 61–69.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., and Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6, 306–314.
- Riedl, A., Schmidtman, M., Stengel, A., Goebel, M., Wisser, A.-S., Klapp, B. F., et al. (2008). Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 64, 573–582.
- Rigsbee, L., Agans, R., Shankar, V., Kenche, H., Khamis, H. J., Michail, S., et al. (2012). Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 1740–1751.
- Ringel, Y., Williams, R. E., Kalilani, L., and Cook, S. F. (2009). Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 68–72– quiz 3.
- Ritchie, J. (1973). Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 14, 125–132.
- Roalfe, A. K., Roberts, L. M., and Wilson, S. (2008). Evaluation of the Birmingham IBS symptom questionnaire. *BMC Gastroenterol* 8, 30.
- Robinson, A., Lee, V., Kennedy, A., Middleton, L., Rogers, A., Thompson, D. G., et al. (2006). A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gut* 55, 643–648.
- Rome Foundation Inc.(2015). The Rome IV Overview.  
[http://www.romecriteria.org/romeiv\\_pub/\(05.11.2015\)](http://www.romecriteria.org/romeiv_pub/(05.11.2015)).
- Rusu, F., and Dumitraşcu, D. L. (2015). Four years Follow-up of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Rom J Intern Med* 53, 63–72.
- Sagami, Y., Shimada, Y., Tayama, J., Nomura, T., Satake, M., Endo, Y., et al. (2004). Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 53, 958–964.
- Saha, L., Malhotra, S., Rana, S., Bhasin, D., and Pandhi, P. (2007). A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 41, 29–32.
- Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *WJG* 20(22), 6759–6773.
- Saito, Y. A., Schoenfeld, P., and Locke, G. R. (2002). The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 1910–

1915.

- Sallon, S., Ben-Arye, E., Davidson, R., Shapiro, H., Ginsberg, G., and Ligumsky, M. (2002). A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. *Digestion* 65, 161–171.
- Salvioli, B., Pellegatta, G., Malacarne, M., Pace, F., Malesci, A., Pagani, M., et al. (2015). Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 27, 423–430.
- Sasselli, V., Pachnis, V., and Burns, A. J. (2012). The enteric nervous system. *Dev. Biol.* 366, 64–73.
- Saunders, P. R., Santos, J., Hanssen, N. P. M., Yates, D., Groot, J. A., and Perdue, M. H. (2002). Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig. Dis. Sci.* 47, 208–215.
- Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Microbiol.* 31, 107–133.
- Schäfer, E., and Ewe, K. (1990). [The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon]. *Fortschr. Med.* 108, 488–492.
- Schneider, A., Enck, P., Streitberger, K., Weiland, C., Bagheri, S., Witte, S., et al. (2006). Acupuncture treatment in irritable bowel syndrome. *Gut* 55, 649–654.
- Schneider, A., Streitberger, K., and Joos, S. (2007). Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: a systematic review. *WJG* 13, 3417–3424.
- Schuster, M. M. (2001). Defining and diagnosing irritable bowel syndrome. *Am J Manag Care* 7, S246–51.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., and Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 90, 859–904.
- Seminowicz, D. A., Labus, J. S., Bueller, J. A., Tillisch, K., Naliboff, B. D., Bushnell, M. C., et al. (2010). Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 139, 48–57.e2.
- Serra, J., Azpiroz, F., and Malagelada, J. R. (2001). Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 48, 14–19.
- She, M., Hu, X., Su, Z., Zhang, C., Yang, S., Ding, L., et al. (2014). Piromelatine, a novel melatonin receptor agonist, stabilizes metabolic profiles and ameliorates insulin resistance in chronic sleep restricted rats. *Eur. J. Pharmacol.* 727, 60–65.
- Shen, Y.-H. A., and Nahas, R. (2009). Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician* 55, 143–148.

- Shim, L., Prott, G., Hansen, R. D., Simmons, L. E., Kellow, J. E., and Malcolm, A. (2010). Prolonged balloon expulsion is predictive of abdominal distension in bloating. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 883–887.
- Siah, K. T. H., Wong, R. K. M., and Ho, K. Y. (2014). Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 20, 2492–2498.
- Siddiqui, O., Hung, H. M. J., and O'Neill, R. (2009). MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *J Biopharm Stat* 19, 227–246.
- Silbernagl, S., and Lang, F. (2013). *Taschenatlas der Pathophysiologie*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag. ISBN: 9783131021946
- Simrén, M., Castedal, M., Svedlund, J., Abrahamsson, H., and Björnsson, E. (2000). Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Dig. Dis. Sci.* 45, 2151–2161.
- Simrén, M., Månsson, A., Langkilde, A. M., Svedlund, J., Abrahamsson, H., Bengtsson, U., et al. (2001). Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 63, 108–115.
- Smits, B. J. (1974). The irritable bowel syndrome. *Practitioner* 213, 37–46.
- Soares, R. L. S., Moreira-Filho, P. F., Maneschy, C. P., Breijão, J. F., and Schmidte, N. M. (2013). The prevalence and clinical characteristics of primary headache in irritable bowel syndrome: a subgroup of the functional somatic syndromes. *Arq Gastroenterol* 50, 281–284.
- Soares, R. L. S. (2014). Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J. Gastroenterol.* 20, 12144–12160.
- Sommer, F., and Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 227–238.
- Son, Y.-J., Jun, E.-Y., and Park, J. H. (2009). Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Korean adolescent girls: a school-based study. *International Journal of Nursing Studies* 46, 76–84.
- Song, G. H., Leng, P. H., Gwee, K. A., Moochhala, S. M., and Ho, K. Y. (2005). Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 54, 1402–1407.
- Sperber, A. D., and Drossman, D. A. (2012). Irritable bowel syndrome: a multidimensional disorder cannot be understood or treated from a unidimensional perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 5, 387–393.
- Spetalen, S., Sandvik, L., Blomhoff, S., and Jacobsen, M. B. (2009). Rectal visceral

- sensitivity in women with irritable bowel syndrome without psychiatric comorbidity compared with healthy volunteers. *Gastroenterol Res Pract* 2009, 130684–8.
- Spiller, R. C. (1999). Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *The American Journal of Medicine* 107, 91S–97S.
- Spiller, R. (2007a). Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 19 Suppl 2, 25–31.
- Spiller, R. C. (2007b). Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 42 Suppl 17, 41–47.
- Spiller, R. C. (2011). Potential biomarkers. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 40, 121–139.
- Srinivasan, V., Lauterbach, E. C., Ho, K. Y., Acuña-Castroviejo, D., Zakaria, R., and Brzezinski, A. (2012). Melatonin in antinociception: its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol* 10, 167–178.
- Staudacher, H. M., Lomer, M. C. E., Anderson, J. L., Barrett, J. S., Muir, J. G., Irving, P. M., et al. (2012). Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J. Nutr.* 142, 1510–1518.
- Steens, J., Van Der Schaar, P. J., Penning, C., Brussee, J., and Masclee, A. A. M. (2002). Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 14, 241–247.
- Stefulj, J., Hörtnner, M., Ghosh, M., Schauenstein, K., Rinner, I., Wölfler, A., et al. (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J. Pineal Res.* 30, 243–247.
- Storr, M., Schusdziarra, V., and Allescher, H. D. (2000). Inhibition of small conductance K<sup>+</sup>-channels attenuated melatonin-induced relaxation of serotonin-contracted rat gastric fundus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 78, 799–806.
- Storr, M., Koppitz, P., Sibaev, A., Saur, D., Kurjak, M., Franck, H., et al. (2002). Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J. Pineal Res.* 33, 101–108.
- Storr, M., Jacob, M., Veicht, P. (2011). Clinical Trial Protocol. Neu-P11 The Effect of Neu-P11 in Patients with IBS-D, *nicht publiziert*.
- Storr, M. (2014). Der große Patientenratgeber Reizdarmsyndrom. 1. Auflage. Zuckschwerdt Verlag. S. 104. ISBN: 978-3863711429.
- Strobel, S. (1993). Epidemiology of food sensitivity in childhood--with special reference to

- cow's milk allergy in infancy. *Monogr Allergy* 31, 119–130.
- Surdea-Blaga, T., Băban, A., and Dumitrascu, D. L. (2012). Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 18, 616–626.
- Svendsen, J. H., Munck, L. K., and Andersen, J. R. (1985). Irritable bowel syndrome--prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 20, 415–418.
- Tack, J., Fried, M., Houghton, L. A., Spicak, J., and Fisher, G. (2006). Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome--a European perspective. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 24, 183–205.
- Tack, J., van Outryve, M., Beyens, G., Kerstens, R., and Vandeplasse, L. (2009). Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 58, 357–365.
- Tack, J., Camilleri, M., Chang, L., Chey, W. D., Galligan, J. J., Lacy, B. E., et al. (2012). Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35, 745–767.
- Takahashi, T. (2006). Acupuncture for functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol* 41, 408–417.
- Talley, N. J., Zinsmeister, A. R., Van Dyke, C., and Melton, L. J. (1991). Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 101, 927–934.
- Tan, W., Zhou, W., Luo, H.-S., Liang, C.-B., and Xia, H. (2013). The inhibitory effect of melatonin on colonic motility disorders induced by water avoidance stress in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, 3060–3067.
- Tanaka, Y., Kanazawa, M., Fukudo, S., and Drossman, D. A. (2011). Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 17, 131–139.
- Teitelbaum, A. A., Gareau, M. G., Jury, J., Yang, P. C., and Perdue, M. H. (2008). Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology* 295, G452–G459.
- Thabane, M., Kottachchi, D. T., and Marshall, J. K. (2007). Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26, 535–544.
- Thor, P. J., Krolczyk, G., Gil, K., Zurowski, D., and Nowak, L. (2007). Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 Suppl 6, 97–103.
- Tian, S.-W., Laudon, M., Han, L., Gao, J., Huang, F.-L., Yang, Y.-F., et al. (2010).

- Antidepressant- and anxiolytic effects of the novel melatonin agonist Neu-P11 in rodent models. *Acta Pharmacol. Sin.* 31, 775–783.
- Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Foster, R., Forgacs, I., and Bjarnason, I. (2002). Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 123, 450–460.
- Tillisch, K., Mayer, E. A., and Labus, J. S. (2011). Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 140, 91–100.
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., et al. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 144, 1394–401– 1401.e1–4.
- Toffol, E., Kalleinen, N., Haukka, J., Vakkuri, O., Partonen, T., and Polo-Kantola, P. (2014). Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause* 21, 493–500.
- Törnblom, H., Van Oudenhove, L., Sadik, R., Abrahamsson, H., Tack, J., and Simrén, M. (2012). Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link? *Am. J. Gastroenterol.* 107, 754–760.
- Vahedi, H., Merat, S., Momtahn, S., Kazzazi, A. S., Ghaffari, N., Olfati, G., et al. (2008). Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27, 678–684.
- Valet, P., Senard, J. M., Devedjian, J. C., Planat, V., Salomon, R., Voisin, T., et al. (1993). Characterization and distribution of alpha 2-adrenergic receptors in the human intestinal mucosa. *J. Clin. Invest.* 91, 2049–2057.
- Vanner, S. J., Depew, W. T., Paterson, W. G., DaCosta, L. R., Groll, A. G., Simon, J. B., et al. (1999). Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 2912–2917.
- Vassallo, M., Camilleri, M., Phillips, S. F., Brown, M. L., Chapman, N. J., and Thomforde, G. M. (1992). Transit through the proximal colon influences stool weight in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 102, 102–108.
- Vazquez-Roque, M. I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J. A., Marietta, E., O'Neill, J., et al. (2013). A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 144, 903–911.e3.
- Veldhuyzen van Zanten, S. J., Talley, N. J., Bytzer, P., Klein, K. B., Whorwell, P. J., and Zinsmeister, A. R. (1999). Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 45 Suppl 2, II69–77.
- Wade, A. G., Ford, I., Crawford, G., McConnachie, A., Nir, T., Laudon, M., et al. (2010).



- Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 8, 51.
- Walker, E. A., Roy-Byrne, P. P., and Katon, W. J. (1990). Irritable bowel syndrome and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 147, 565–572.
- Wall, G. C., Bryant, G. A., Bottenberg, M. M., Maki, E. D., and Miesner, A. R. (2014). Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World J. Gastroenterol.* 20, 8796–8806.
- Wang, W.-F., Guo, X.-X., and Yang, Y.-S. (2015). Gastrointestinal problems in modern wars: clinical features and possible mechanisms. *Mil Med Res* 2, 15.
- Wang, Y. M., Chang, Y., Chang, Y. Y., Cheng, J., Li, J., Wang, T., et al. (2012). Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 24, 560–5– e254–5.
- Wedlake, L., A'Hern, R., Russell, D., Thomas, K., Walters, J. R. F., and Andreyev, H. J. N. (2009). Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 30, 707–717.
- Wells, N. E., Hahn, B. A., and Whorwell, P. J. (1997). Clinical economics review: irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 11, 1019–1030.
- Wetterberg, L., Halberg, F., Halberg, E., Haus, E., Kawasaki, T., Ueno, M., et al. (1986). Circadian characteristics of urinary melatonin from clinically healthy young women at different civilization disease risks. *Acta Med Scand* 220, 71–81.
- Whitehead, W. E., Engel, B. T., and Schuster, M. M. (1980). Irritable bowel syndrome: physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig. Dis. Sci.* 25, 404–413.
- Whitehead, W. E., Holtkotter, B., Enck, P., Hoelzl, R., Holmes, K. D., Anthony, J., et al. (1990). Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 98, 1187–1192.
- Whitehead, W. E., Burnett, C. K., Cook, E. W., and Taub, E. (1996). Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig. Dis. Sci.* 41, 2248–2253.
- Whitehead, W. E., Levy, R. L., Korff, V., Von, M., Feld, A. D., Palsson, O. S., Turner, M., et al. (2004). The usual medical care for irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20, 1305–1315.
- Whitehead, W. E., and Drossman, D. A. (2010). Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 814–20– quiz 813– 821.



- Whorwell, P. J. (2006). Effective management of irritable bowel syndrome--the Manchester Model. *Int J Clin Exp Hypn* 54, 21–26.
- Whorwell, P. J., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., O'Mahony, L., et al. (2006). Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 101, 1581–1590.
- Wilder-Smith, C. H., and Robert-Yap, J. (2007). Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *WJG* 13, 3699–3704.
- Wu, J. C., Ziea, E. T., Lao, L., Lam, E. F., Chan, C. S., Liang, A. Y., et al. (2010). Effect of electroacupuncture on visceral hyperalgesia, serotonin and fos expression in an animal model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 16, 306–314.
- Xiong, L. S., Chen, M. H., Chen, H. X., Xu, A. G., Wang, W. A., and Hu, P. J. (2004). A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19, 1217–1224.
- Yalkinoglu Ö, N. Zisapel & T. Nir. (2010). Phase-I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and sleep promoting activity of Neu-p11, a novel putative insomnia drug in healthy humans: 24th Annual Meeting Associated Professional Sleep Societies. *Sleep Medicine Reviews*; 33
- Young, S. J., Alpers, D. H., Norland, C. C., and Woodruff, R. A. (1976). Psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. Practical implications for the primary physician. *Gastroenterology* 70, 162–166.
- Zar, S., Benson, M. J., and Kumar, D. (2005). Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 1550–1557.
- Zhang, L., Duan, L., Liu, Y., Leng, Y., Zhang, H., Liu, Z., et al. (2014). [A meta-analysis of the prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Chinese community]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 53, 969–975.
- Zhou, Q., Zhang, B., and Verne, G. N. (2009). Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 146, 41–46.
- Zielińska, M., Jarmuż, A., Sałaga, M., Kordek, R., Laudon, M., Storr, M., et al. (2016). Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*
- Zoller, V., Laguna, A.-L., Prazeres Da Costa, O., Buch, T., Göke, B., and Storr, M. (2015). [Fecal microbiota transfer (FMT) in a patient with refractory irritable bowel syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 140, 1232–1236.

#### IV. Eidesstattliche Erklärung

Veicht, Philipp

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Der Effekt des Piromelatonins Neu-P11 auf die gastrointestinalen Symptome bei Patienten/-innen mit Diarrhoe-dominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D)*  
*Eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie der Phase II*

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

.....

Ort, Datum

Philipp Veicht \_\_\_\_\_

Unterschrift

## V. Danksagung

Mein Dank gilt ganz besonders Professor Martin Storr. Sowohl bei der Vorbereitung und Durchführung dieser klinischen Studie, als auch beim Erstellen dieser Dissertation hat er mich stets unterstützt. Durch ihn und den Zugang zu dieser Arbeit habe ich viel über die klinische und pharmakologische Erforschung neuer Medikamenten im Allgemeinen und insbesondere beim Reizdarmsyndrom gelernt. Seine aufgeschlossene Art und die Effektivität mit der Probleme oder Herausforderungen gelöst beziehungsweise angepackt wurden, haben mich motiviert und inspiriert.

Ganz entscheidend für diese Studie war auch die Zusammenarbeit mit Mareike Jacob. Sie hat zusammen mit mir die Betreuung der Studienpatienten/-innen gewährleistet, bei der Erstellung des Studienprotokolls und bei der Auswertung der Daten mitgewirkt. Ich bedanke mich bei ihr für das kollegiale und freundschaftliche Teamwork und die gute Zusammenarbeit bei dieser Studie. Ich wünsche ihr alles Gute für ihren weiteren Weg.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Rita Schinkmann und Frau Silke Hermann aus dem Team der Medizinischen Klinik II in Großhadern bedanken. Sie leisteten wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Studie. Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Patienten/-innen für die Teilnahme. Damit wurde diese Studie und Dissertation überhaupt ermöglicht.

Für die moralische und emotionale Unterstützung vor allem bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Besonders meine Schwestern Sandra und Maria und meine Freundin Stephanie lieferten die notwendige Rückendeckung und Motivation auch in den schwierigen Momenten. Elena und Tobias danke ich auch für die hier nötige Ausdauer beim Korrekturlesen. Ich danke schließlich ganz besonders noch unserem 2-jährigen Sohn Vitus für die lebensbereichernden, begeisternden und unvergleichlichen Erfahrungen mit ihm.